FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962. **THÈSE** N° 1030

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

LIM - DANG - LAI - HUOT

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 3 Juin 1929, à Sisophon (Cambodge).

Présentée et soutenue publiquement le *19*

DIFFICULTÉS du DIAGNOSTIC du KALA - AZAR au DÉBUT

(A propos de 14 observations)

Président : M. G. LAVIER, *Professeur.*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & Cie, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962. **THÈSE** N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

LIM - DANG - LAI - HUOT

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 3 Juin 1929, à Sisophon (Cambodge).

Présentée et soutenue publiquement le *19*

DIFFICULTÉS du DIAGNOSTIC du KALA - AZAR au DÉBUT

(A propos de 14 observations)

Président : M. G. LAVIER, *Professeur.*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & C^ie^, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUÉNU (J.), RICHET (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ..... **Léon BINET**
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR ..... **Jean VERNE**

2e ASSESSEUR ..... **Gaston CORDIER**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES.

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.).
Anatomie pathologique	DELARUE (J.).
Anesthésiologie	BAUMANN (J.).
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.). SCHAPIRA (G.).
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.	CHAILLEY-BERT (P.).
Biologie médicale	FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.).
Embryologie	GIROUD (A.).
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N
Histologie	VERNE (J.).
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.).
Médecine du Travail	DESOILLE (H.).
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.).
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.).
Parasitologie	GALLIARD (H.).
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.).
Pathologie exotique	LAVIER (G.).
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.).
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.).
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.).
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.).
Pharmacologie	CHEYMOL (J.).
Physiologie	BINET (L.). BARGETON (D.).
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.).
Physique médicale	DOGNON (A.). DJOURNO (A.).
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N.
Thérapeutique	CONTE (M.).

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.). POLONOVSKI (J.).
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.).
Embryologie	TUCHMANN (H.).
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.).
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.).
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.).
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.).
Physiologie	PARROT (J.).
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES.

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.).
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.).
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.).
	Cochin	LÉGER (L.).
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.).
	Pitié	CORDIER (G.).
	Saint-Antoine	GOSSET (J.).
	Salpêtrière	SICARD (A.).
	Tenon	OLIVIER (Cl.).

	MM.
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.).
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE-D'AUBIGNÉ (R.).
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDARD-D'ALLAINES (F. de).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.).
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.).
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.).
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.).
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	CATHALA (J.).
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.).
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.).
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.).
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.).
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.).
Broussais	SOULIÉ (P.).
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.).
Cochin	BROUET (G.).
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.).
Laribolsière	SÈZE (S. de).
Pitié	DREYFUS (G.).
St-Antoine	KOURILSKY (R.).
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.).
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de).
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.).
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.).
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.).
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.).
Foch (Suresnes)	MERGER (R.).
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.).
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.).
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de Paul)	LELONG (M.).
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.).
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.).
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.).
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.).
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.).
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.).
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.).
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.).
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.).
Séméiologie médicale	DOMART (A.).
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.).
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.).
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.).

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.).
	LHERMITTE (F.).
	PEGUIGNOT (H.).

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C.).
	COUINAUD (C.).
	GILLOT (C.).
	OLIVIER (G.).
Anatomie pathologique	Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) Pr. s. ch.
	ABELANET (R.).
	BUSSER (F.).
	CHOMETTE (G.).
	GOUYGOU (Ch.), m.conf.
	NEZELOFF (Ch.).
	ORCEL (L.).
	PAILLAS (J.).

	MM.
Anesthésiologie	KERN (E.).
	VOURC'H (G.).
Bactériologie	BARBIER (P.).
	CHRISTOL (D.).
	LE MINOR (L.).
	TOURNIER (P.).
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf.
	BOURILLON (R.).
	CARTIER (P.).
	DREYFUS (J.-Cl.).
	GONNARD (P.).
	KRUH (J.).
	JEROME (H.).

	MM.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.).
Carcinologie	BOIRON (M.). DENOIX (P.). MATHE (G.). SELIGMANN (M.).
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.). DUPERRAT (B.).
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.).
Hématologie	BESSIS (M.). BILSKI-PASQUIER (G.). DAUSSET (J.). DUHAMEL (G.).
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.). RACADOT (J.).
Hydrologie	BESANÇON (F.). CORNET (A.).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.). CORRE-HURST (Mme L.). SAPIN-JALOUSTRE (H.).
Maladies infectieuses	BASTIN (R.). DUPONT (V.).
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.). GUENIOT (M.). HADENGUE (A.).
Médecine du travail	ALBAHARY (C.).
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.).
Obstétrique	GRANJON (A.). HERVET (E.). LE LORIER (G.). LÉVY (J.). MORIN (P.). MUSSET (R.). ROBEY (M.). SENEZE (J.). SUREAU (C.). THOYER-ROZAT (J.).
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.). DUBOIS (A.). SARAUX (H.).
Orthopédie	JUDET (R.). MEARY (R.). POSTEL (M.). RAMADIER (J.).
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.). PIALOUX (P.).
Parasitologie	GOLVAN (Y.). LAPIERRE (J.).
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.). BINET (J.-P.). CAUCHOIX (J.). CERBONNET (G.). CHATELIN (C.-L.). DUBOST (Ch.). DUBOST (Cl.). FAUREL (J.). FLABEAU (F.). GARBAY (M.). GARNIER (H.). (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES. GERMAIN (A.). LATASTE (J.). LEVEQUE (B.). LOYGUE (J.). MERCADIER (M.). NATALIE (J.). PELLERIN (D.). PERROTIN (J.). ROBERT (H.). THOMERET (G.).

	MM.
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.).
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.). BERTFAUX (P.). BOIVIN (P.). CROSNIER (J.). HARTMANN (L.). LŒPER (J.)). MAURICE (J.). MIKOL (Cl.). RICHET (G.).
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.). BOUVIER (J.). BOUVRAIN (Y.). BRICAIRE (H.). BRISSAUD (H.). BROCARD (H.). BUGE (A.). CATINAT (J.). CHRÉTIEN (J.). COBLENTZ (B.). CONTAMIN (F.). COURY (C.). ETIENNE (J.-P.). FREZAL (J.). FRITEL (D.). HENNEQUET (A.). HIMBERT (J.). HOUSSET (E.). LAROCHE (Cl.). LESOBRE (R.). MACREZ (C.). MOREAU (L.). NICK (J.). ROYER (P.). TOURNEUR (R.). WOLFROMM (R.).
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.). LAFOURCADE (J.). LEPERCQ (G.). MANDE (R.). MOZZICONACCI (P.). POLONOVSKI (C.). ROSSIER (A.). VIALATTE (J.).
Pharmacologie	BOISSIER (J.). LECHAT (P.).
Physiologie	BARRES (J.). DEJOURS (P.). DURAND (J.). GIRARD m. conf. HUGELIN (A.). SCHERRER (J.).
Physique médicale	CHANTEUR (J.). GOUGEROT (L.), m.conf. pr. s. ch. GREMY (F.), m. conf. MILHAUD (G.). PELLERIN (P.). ROUCAYROL (J.-Cl.). TUBIANA (M.), m.conf.
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.). MEYER (A.). RENAULT (P.).
Psychiatrie	PICHOT (P.).
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.). DUCHÉ (D.). FLAVIGNY (H.). LAPRESLE (J.).
Rhumatologie	DELBARRE (F.).
Stomatologie	CERNÉA (P.). CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. GRELLET (M.).

	MM.
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.). LAMOTTE (M.). MARCHE (J.).
Urologie	AUVERT (J.). MOULONGUET (A.) QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.). AMELINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.).
Clinique médicale	PERRAULT (M.). RAMBERT (P.). THIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale	GRASSET (J.). MAYER (M.).
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.). OFFRET (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.).
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.).
Clinique psychiatrique.	BARUK (H.).
Clinique urologique	KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.). LAUNAY (C.).

Secrétaire général de la Faculté.	M. LENA (J.).
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.).
Conservateur	M.le DUMAITRE (P.).
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÈVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0083

A ma Patrie le CAMBODGE

A la Mémoire de Sa Majesté

PREAH MOHA KANHCHANNAKOTH
Roi du Cambodge

A Sa Majesté SAMDECH PREAH MOHA KHSATRIYANI

SISOWATH MONIVONG KOSSAMAK NEARIRAT
Reine du Cambodge

Hommages de notre profonde et déférente vénération.

A Son Altesse Royale

SAMDECH PREAH NORODOM SIHANOUK
Chef de l'Etat du Cambodge

Père de l'Indépendance Nationale.

Symbole de l'Union Nationale.

Notre admiration pour Ses œuvres grandioses réalisées sans cesse pour le bien du peuple Khmer et qui rendent notre pays digne d'un Etat libre et moderne.

Hommages de notre gratitude et indéfectible dévouement.

A la Mémoire de M. LIM-KONG-CHINN

et Madame née SIEUKAM-VANNCHHENG

Mes chers parents dont la mort prématurée m'a laissé des souvenirs très douloureux et m'a poussé à embrasser la carrière médicale.

Hommages de ma piété filiale et de ma gratitude.

A la Mémoire

de mes Grands-Parents, de mon Beau-Père,

de mon Grand-Oncle S. E. SINN CHHOY

Hommages de mes profonds respects et reconnaissance.

A ma Grand'Mère

A ma Belle-Mère

Toute ma gratitude.

A Monsieur le Brigadier-Général SAUKAM-KHOY

et Madame, née TEP-VOM

Mes chers oncle et tante qui, depuis la perte de mes parents, m'ont beaucoup aidé et soutenu tout au long de mes études secondaires et enfin médicales.

Qu'ils veuillent bien accepter ici toute ma gratitude et mes profonds respects.

A mon Epouse CHOU-KIM-LUON

Qui m'a toujours encouragé et aidé tout au long de mes études médicales.

Mes remerciements et mes affections.

A ma Fille LOHINI

Toutes mes affections.

A tous mes Oncles et Tantes

Mes remerciements pour tout ce qu'ils ont fait pour moi et mes sentiments respectueux.

A mes Sœurs

Toutes mes affections.

A tous mes Cousins et Cousines

Mes affections.

A tous mes Amis

Ma fidélité et mon amitié.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur G. LAVIER

Chaire de Pathologie exotique à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie Nationale de Médecine.
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages de notre respectueuse et profonde gratitude.

A nos Juges

Hommages respectueux.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant Colonel DARBON

Professeur du Val-de-Grâce.
Spécialiste des Hôpitaux Militaires.

Notre maître qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui nous a aidé à la réaliser. Durant l'année de stage interné que nous avons passé dans son Service, il nous a fait bénéficier de sa riche expérience clinique et n'a cessé de nous témoigner une bienveillante sympathie.

Qu'il veuille bien accepter ici notre profonde reconnaissance et nos respects.

A Monsieur le Médecin-Commandant GIRIER

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce.

Notre maître qui nous a aidé dans cette thèse par ses précieux conseils et qui a bien voulu nous guider tout au long de sa rédaction. Nous lui devons une grande part de notre enseignement clinique.

Qu'il veuille bien accepter ici notre reconnaissance et nos respects.

A Monsieur le Médecin-Général BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce.
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

Hommages de nos profonds respects.

A Monsieur le Médecin-Général Inspecteur HAMON

Directeur de l'Ecole d'Application du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce.

Hommages de nos profonds respects.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant Colonel SEUX

Directeur des Etudes de l'Ecole d'Application
du Service de Santé Militaire.

Hommages de nos profonds respects.

A Monsieur le Lieutenant-Général LON-NOL

Ministre d'Etat chargé de la Défense Nationale.
Commandant en Chef et Chef d'Etat-Major Général des F. A. R. K.

Hommages de nos profonds respects.

A Monsieur le Major-Général de l'Air NGO-HOU

Chef d'Etat-Major de l'A. V. R. K.

Hommages de nos profonds respects.

A Monsieur le Médecin-Commandant KANG-KENG

Directeur du Service de Santé Militaire des F. A. R. K.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Médecin-Commandant THAY-SICHHIN

Hommages respectueux.

A Son Altesse Royale

le Chef de Bataillon SISOWATH METHAVI

Attaché Militaire, Naval et de l'Air
de l'Ambassade Royale du Cambodge à Paris.

Hommages de nos profonds respects.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine,
des Hôpitaux Civils et Militaires a Paris

Expression de nos sentiments respectueux.

A Monsieur le Professeur André LEMAIRE

Membre de l'Académie Nationale de Médecine.
Chaire de Clinique Thérapeutique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur SONN-MAM

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.
Médecin Directeur de l'Hôpital Psychiatrique de TAKMAU.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur SAING-SOPHONN

Professeur d'Obstétrique à la Faculté Royale de Médecine
de PHNOM-PENH.

Hommages respectueux.

A tout le personnel médical de l'Hôpital Militaire
du Val-de-Grace a Paris

Nos remerciements et notre estime.

INTRODUCTION

Parmi les infections parasitaires ou microbiennes caractérisées par une splénomégalie fébrile, le Kala-Azar tient une place importante du fait de sa relative fréquence actuelle. En effet, ce n'est plus une maladie rare rencontrée uniquement dans des groupes de régions méditerranéennes, du Proche-Orient, des Indes, de la Chine et de certains pays d'Afrique, mais c'est une affection qui a une tendance à l'extension, liée certainement à la civilisation moderne et favorisée par divers facteurs, tels la fréquence et la facilité croissantes des voyages, le déplacement des populations, la guerre ; tout ceci amène le sujet récemment atteint par cette maladie à se déplacer très loin de ses terres d'origine, réputées comme foyer endémique du Kala-Azar. Il n'est donc plus aujourd'hui exceptionnel de voir le Kala-Azar dépisté loin de son pays d'origine : à Paris, par exemple, au cours de ces dernières années, on a constaté de nombreux cas de Kala-Azar, chez des individus venant d'Afrique du Nord, dont la plupart sont des jeunes militaires ayant accompli là-bas leur service militaire.

Dans le service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce à Paris, nous avons observé pendant trois ans quatorze cas dont la majorité était vue assez précocément. La symptomatologie clinique et biologique n'est pas très caractéristique dans cette période de début, d'où des difficultés de diagnostic par suite de signes trompeurs, de la négativité des épreuves biologiques et la difficulté de mettre en évidence le parasite en cause.

DEFINITION

Le Kala-Azar peut être défini comme une réticulose parasitaire due à un protozoaire du genre Leishmania, famille des Trypanosomidés, classe des Flagellés, appelé Leishmania donovani.

On le désigne encore sous diverses appellations : maladie de Sahib, fièvre dum-dum, black Sickness, leishmaniose viscérale, splénomégalie tropicale.

HISTORIQUE

Le Kala-Azar était observé dans l'Inde pendant la deuxième moitié du XIX[e] siècle ; l'honneur de sa découverte revient à Mac Naught qui décela la maladie dans la vallée de Brahmapoutre. Les habitants de cette région l'avaient appelé par un nom sanscrit, « Kala-azar » (de Kala : noir, meurtrier ; azwar ou jwar : maladie, fièvre, d'après R. Ross).

Plus tard, en 1900, Leishman, à l'Hôpital Militaire de Londres, autopsiant un soldat rapatrié de l'Inde atteint de dum-dum fever, découvrit dans la pulpe splénique, sur frottis, des corpuscules ronds, ovalaires, qu'il rapprocha des Trypanosomes. Sa description fut publiée en 1903.

La même année, Donovan, à Madras, après ponction de la rate chez un enfant vivant, reconnut les mêmes corpuscules signalés par Leishman.

Les préparations faites par Donovan permirent à Laveran et Mesnil d'identifier le parasite que ces auteurs appelèrent « Piroplasma Donovani », et Ross, en créant le genre Leishmania, lui adjoignit le nom de Donovan, d'où le nom de Leishmania donovani.

Peu de temps après, Mauson et Low, à l'Hôpital des marins de Londres, à l'autopsie d'un marin revenant de Chine, retrouvèrent les mêmes parasites.

Depuis lors, on se rendit compte que cette affection n'était pas spéciale aux Indes, mais que son aire de distribution géographique était très étendue : on la signala au Soudan, à Ceylan, en 1904 ; et, la même année, à Alger, Laveran et

Cathoire identifièrent la maladie chez un enfant noir mort avec une grosse splénomégalie.

En 1905, Pianese, en Italie, signala cliniquement la même affection chez des enfants atteints d'anémie infantile.

En 1907, Charles Nicolle établit la notion de Kala-Azar infantile méditerranéen dû au « Leishmania infantum » qu'il rapprocha du Leishmania donovani, mais auquel il reconnaissait des caractères particuliers. Selon Nicolle, la leishmaniose infantile est une affection naturelle du chien transmissible à l'enfant.

En 1911, à Alger, Sergent constata la maladie chez le chien et Lemaire décrivit le premier cas de Kala-Azar humain.

En 1914, à Marseille, Pringault signala l'existence du parasite chez le chien.

En 1918, le Kala-Azar infantile fut constaté en France à Nice, par Labbé, Ameille et Targetta.

En 1923, le Kala-Azar fut signalé à Marseille.

Quelques années plus tard, un élément nouveau vint s'ajouter à ces découvertes : on constata des cas chez des adultes, d'abord en Macédoine puis au Maroc et en Algérie.

En 1933, le premier cas autochtone fut découvert à Nice chez une femme de 34 ans qui possédait un chien atteint de Leishmaniose viscérale. Depuis lors, des cas français autochtones ne cessèrent de se multiplier chez l'adulte, non seulement dans le Midi de la France, mais jusque dans l'Ardèche et les Vosges.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Le Kala-Azar a, dans le monde, deux foyers endémiques principaux : le foyer d'Extrême-Orient et le foyer méditerranéen.

1. — Foyer d'Extrême-Orient :

— Aux Indes : le foyer endémique se trouve dans la région des basses vallées du Gange et du Brahmapoutre (Bengale et Assam) et les régions avoisinantes (Bihar et Orissa) ; il longe la côte pour atteindre le point Sud du pays.

— En Chine : le foyer s'étend sur les plaines alluvionnaires du Nord et va vers le Sud, dont la limite atteint le fleuve Yang-Tsé-Kiang. Un foyer moins important se trouve en Chine du Nord-Est.

2. — Foyer méditerranéen :

Il atteint tous les pays qui bordent la Méditerranée : l'Afrique du Nord, la Lybie, l'Egypte, l'Asie Mineure, la Macédoine, la Grèce, la Yougoslavie, l'Italie, le Sud de la France (surtout entre le Rhône et les Alpes), l'Espagne, le Portugal.

3. — Autres foyers :

— En Asie centrale : les pays riverains de la Caspienne, de la Mer Noire, le Turkestan, l'Iran, le Caucase, sont des sièges d'endémie plus ou moins importants.

— On voit par là que, entre les grands foyers extrême-oriental et méditerranéen, se situent un chapelet de foyers endémiques qui les relient l'un à l'autre.

— En Asie du Sud-Est : Ceylan, Thaïlande.

— En Afrique, outre les pays de l'Afrique du Nord, quelques foyers existent au Kenya, au Soudan, en Ethiopie, au Nigeria.

— En Amérique du Sud, quelques cas de Leishmaniose viscérale ont été signalés dans la région où sévit surtout la leishmaniose cutanée.

— Enfin, quelques cas ont été signalés en Australie et dans quelques îles d'Océanie.

LE PARASITE

— *A l'état frais,* leishmania donovani se présente sous la forme d'un corps ovoïde très réfringent, immobile, dont le détail structural est invisible. Il msure de 2 à 5 μ de diamètre.

— *Après coloration au May-Giemsa,* les détails apparaissent : un protoplasme bleu clair et un appareil nucléaire. Celui-ci est constitué de deux éléments distincts : l'un, le noyau, assez volumineux et de teinte violacée ; l'autre, plus petit, sous

forme d'un bâtonnet appelé blépharoplaste et qui est fortement teinté. Du blépharoplaste part le rhizoplaste qui est un cordon se terminant à l'extrémité du parasite.

— *En milieu de culture*, cet être unicellaire va reproduire la forme flagellée, très mobile, de type leptomonas.

HABITAT

On peut retrouver les parasites spécialement dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques de la rate, du foie, de la moelle osseuse, des poumons, des reins, des ganglions mésentériques, des testicules et dans la peau. Certains auteurs ont même signalé leur présence dans les ulcérations du tube digestif, de la bouche et de la peau.

LES ANIMAUX INOCULABLES

Certains animaux ont pu être inoculés avec certaines souches du parasite. Nous ne ferons que citer : la souris, le rat blanc, le chien, le hamster (Cricetelus griseus et Cricetelus triton), l'écureuil, le spermophile d'Europe (Citellus citillus).

L'infection peut rester occulte chez les animaux. Il faut faire des cultures de la moelle osseuse pour pouvoir établir l'existence ou l'absence de l'infection.

EVOLUTION DES PARASITES

— *Reproduction dans l'organisme* : ils se reproduisent par scissiparité binaire. Hors de l'organisme humain, l'évolution complète du parasite ne peut s'effectuer que chez certains insectes piqueurs, notamment le phlébotome. Dans le tube digestif de ce dernier, le leishmania donovani se transforme en leptomonas flagellé, forme mobile du parasite. Il s'y multiplie et envahit le pharynx et la trompe de l'insecte, prêt à être inoculé à l'homme lors des piqûres infestantes.

Cependant, si le protozaire déterminant le Kala-Azar a pu être étudié avec beaucoup de précisions au point de vue morphologique, des inconnues demeurent encore concernant leurs réservoirs et leurs hôtes intermédiaires.

EPIDEMIOLOGIE

I. — Les réservoirs de virus :

1. Réservoir humain : il est constitué par l'homme malade, essentiellement dans les régions où la maladie sévit à l'état endémique, notamment aux Indes et en Chine. Mais dans le Midi de la France et ailleurs, l'homme joue un rôle pratiquement nul.

2. Réservoir canin : les chiens constituent une source d'infestation très importante autour de la Méditerranée. Ils sont fréquemment atteints par une leishmaniose avec manifestations viscérales analogues au Kala-Azar et manifestations cutanéo-muqueuses plus tardives. Donc la gent canine fait une maladie naturelle à forme chronique.

3. Autres réservoirs possibles : on accuse les animaux suivants : le chat ; le chacal en Tadjikistan ; la mangouste au Kenya ; le renard en Amérique du Sud ; la chèvre et le mouton.

II. — Hôtes intermédiaires — Mode de transmission.

Signalons tout d'abord, que la transmission à partir des réservoirs de virus a été l'objet de très nombreux travaux mais demeure encore relativement imprécise.

1. La transmission directe : elle semble devoir être limitée à des cas très rares. On a signalé la transmission directe par contact direct avec des lésions cutanées du chien, ou par le lait de chèvre ou par transfusion sanguine.

2. La transmission indirecte : c'est ce mode qu'il faut surtout retenir. Elle est assurée par des arthropodes vecteurs :

a) *Les phlébotomes :* ce sont les vecteurs principaux du Kala-Azar, démontrés par les travaux de l'Institut Pasteur d'Alger et des chercheurs d'Extrême-Orient. Parmi les espèces incriminées, citons :

le phlébotomus Argentipes aux Indes,
le phlébotomus Chinensis en Chine,
le phlébotomus Perniciosus et Longicuspis en Afrique du Nord,
le phlébotomus Perniciosus en Italie.

Or, des travaux ont montré que, selon qu'ils piquent l'homme ou le chien, les dangers de contamination courus par l'insecte varient considérablement. En effet, quand ils piquent des hommes malades, ils ne se contaminent que dans 5 % des cas, mais quand ils piquent des chiens infestés, le pourcentage d'infestation s'élève jusqu'à 95 % des cas. Ceci explique peut-être que l'homme ne joue qu'un rôle à peu près nul dans l'entretien des virus, notamment autour de la Méditerranée.

Le cycle du parasite dans l'insecte serait le suivant : lors de la piqûre infestante, les leishmanies absorbées par le phlébotome passent dans l'intestin. Ces leishmanies se transforment en leptomonas dans le tiers moyen du tube digestif, s'y multiplient et les flagellés ainsi formés envahissent le pharynx vers le 4e-5e jour. La contamination à l'homme lors des prochaines piqûres s'effectue par régurgitation ou encore par l'écrasement de l'insecte sur l'excoriation cutanée et même simplement par les déjections de l'insecte sur la plaie.

Des conditions climatiques interviendraient dans la recrudescence des cas de Kala-Azar. On a constaté que la fréquence augmentait à la fin de la période pluvieuse, surtout dans les régions rurales ; c'est pendant cette période que les phlébotomes pullulent le plus.

b) *La tique du chien* (Ripicephalus sanguineus) : elle a été incriminée par Blanc et Caminopetros ; et selon Giraud, de Marseille, elle serait le vecteur intermédiaire entre le chien malade et l'homme.

c) *Le pou du chien* (linogratus piliferus) : il pourrait servir comme agent de transmission dans certaines régions.

D'autres arthropodes, tels les punaises et les réduvidés, ont été parfois soupçonnés de pouvoir jouer le rôle de vecteurs occasionnels.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

En général, le parasite, après avoir franchi la barrière tégumentaire à la faveur d'une piqûre infestante du phlébotome, va se heurter à une deuxième barrière constituée par les ganglions lymphatiques, puis la rate, le foie, en un mot tout organe riche en cellules du système réticulo-endothélial. Ces organes vont réagir fortement contre les envahisseurs en s'hypertrophiant et en s'hyperplasiant.

1. — La rate :

Elle atteint des dimensions considérables à la période d'état : 2 ou 3 kilogrammes. Elle reste ferme, lisse, sa capsule est épaisse mais n'adhère pas aux organes de voisinage. Microscopiquement, les follicules de Malpighi et les cordons de Billroth sont hyperplasiés avec multiplication importante des organes mononucléaires dont la plupart sont bourrés de Leishmanies par dizaines. Ces petits corpuscules parasitaires peuvent être d'ailleurs extracellulaires, soient isolés, soient groupés en amas.

2. — Le foie :

L'hypertrophie du foie reste en général modérée ; l'organe n'est pas modifié dans sa forme et sa consistance. A la coupe, on remarque l'aspect congestif sans bande de sclérose.

Microscopiquement, les travées de cellules épithéliales sont dissociées par l'infiltration des monocytes qui envahissent aussi les espaces portes. Les cellules de Küpffer forment des îlots et contiennent des leishmanies.

3. — Les ganglions lymphatiques :

L'hyperplasie des cellules réticulo-endothéliales est manifeste, dans les relais périphériques, dans les parties profondes, surtout les ganglions intertrachéo-bronchiques et les ganglions mésentériques. L'examen des éléments endothéliaux peut déceler parfois des parasites.

4. — La moelle osseuse :

Elle est rouge et congestive. On constate une augmentation considérable des monocytes de grandes dimensions et une érythroblastose accusée ; les leucocytes sont diminués avec prédominance sur la série myélocytaire.

5. — Les autres organes :

Ils peuvent être envahis par les leishmanies, comme les reins, les capsules surrénales, la peau, les muqueuses, les poumons. Quelle que soit la localisation, les lésions anatomo-pathologiques se résument en une hyperplasie du système réticulo-endothélial, constituant ainsi un véritable blocage parasitaire de ce système. Par conséquent, le Kala-Azar apparaît donc, selon l'expression de Pittaluya, essentiellement comme une réticulo-endothéliose parasitaire.

SYNDROME CLINIQUE DU KALA-AZAR DE L'ADULTE

FORME CLASSIQUE

A) L'incubation : elle reste imprécise, silencieuse, s'étend sur 2 à 3 semaines environ. Selon BENHAMOU, elle dépasse rarement deux mois.

B) La symptomatologie initiale : elle est peu caractéristique et engage à poser un diagnostic erroné. Elle se traduit par une fièvre oscillante, une asthénie, un amaigrissement et souvent des troubles digestifs. Le foie, la rate, les ganglions lymphatiques parfois, sont hypertrophiés.

C) La symptomatologie à la période d'état : elle comporte trois symptômes essentiels : la fièvre, la spléno-hépatomégalie et l'anémie :

1. — LA FIÈVRE : elle est très élevée, désarticulée, avec paroxysme vespéral habituel, mais présentant plusieurs clochers quotidiens. Il n'y a pas de frissons subintrants, ni de sueurs profuses au moment de la chute thermique, comme dans les accès palustres et dans de nombreux cas, la courbe rappelle celle de la mélitococcie, par des rémissions rarement apyrétiques. Cette fièvre dure pendant des mois et des mois.

2. — LA SPLÉNO-HÉPATOMÉGALIE :

a) *La rate :* elle est énorme, s'étendant dans l'hypochondre gauche. Parfois, elle dépasse la ligne médiane vers l'ombilic et descend en bas dans la fosse iliaque gauche.

Elle est lisse, ferme, mobile, indolore. Classiquement, comme le signale BENHAMOU, elle présente sur son bord interne au niveau du tiers inférieur, une encoche profonde en coup de

hache. Cette rate est contractile à l'adrénaline comme la rate paludéenne. Sa progression est rapide, régulière, de semaine en semaine.

b) *Le foie :* il est modérément hypertrophié, mais peut parfois dépasser 4 à 6 travers de doigt le rebord costal. Il reste ferme, lisse, régulier. En fait, l'hypertrophie du foie a une importance moindre que celle de la rate.

3. — L'anémie : elle est manifestée par une pâleur frappante ; il s'agit tantôt d'une teinte blafarde, tantôt du teint « chamois » ou une coloration jaune sale caractéristique du Kala-Azar. Le nombre des globules rouges s'abaisse fortement. Cette anémie va s'accentuer peu à peu, accompagnée d'essoufflement, surtout de fatigue et d'asthénie.

A ces signes caractéristiques s'ajoutent d'autres symptômes accessoires : les troubles de la pigmentation cutanée, les adénopathies, les ulcérations bucco-pharyngées et l'augmentation du volume de l'abdomen :

a) *La pigmentation cutanée :* c'est une pigmentation spéciale qui donne avec la pâleur ce teint jaune « chamois » caractéristique. Elle se retrouve au visage, au niveau des extrémités, des aréoles des seins, au voisinage des organes génitaux. Cette pigmentation revêt au début l'aspect d'un hâle solaire et doit être recherchée avec soin. Elle augmente pendant la période d'évolution, diminue au cours de rémission et disparaît sous l'action du traitement.

b) *Les adénopathies :* elles sont moins importantes que celles du Kala-Azar infantile et sont en règle modérées. Elles touchent les ganglions, tant superficiels que profonds. Souvent de petites tailles, ils roulent sous le doigt et sont indolores.

c) *Les ulcérations bucco-pharyngées :* elles sont situées sur les lèvres, sur le palais, sur le pourtour de la langue et au niveau du pharynx.

d) *L'augmentation du volume de l'abdomen :* elle est expliquée par l'augmentation du volume de la rate et du foie. Elle contraste avec la cachexie du corps. Elle est tendue, météorisée. L'inspection minutieuse peut révéler une circulation collatérale.

e) *Les œdèmes :* ils sont fugaces au niveau des membres, de la face, du scrotum. Ces œdèmes sont blancs, mous, indépendants de toute lésion rénale.

f) *Les troubles digestifs :* ils peuvent simuler au maximum un syndrome pseudo-dysentérique, ou simplement une dyspepsie ; ils s'accompagnent parfois de vomissements.

g) *Les manifestations hémorragiques :* épistaxis, gingivorragies, purpura, hématurie, qui sont des complications graves car elles accentuent l'état anémique. Elles constituent une contre-indication formelle à la ponction des organes hématopoïétiques.

h) *Les phénomènes méningées :* signalés par certains auteurs (Valleteau de Monillac, Delacroix).

i) *L'amaigrissement :* il est constant au cours de cette affection.

EVOLUTION

Sans traitement, le Kala-Azar évolue soit d'une façon chronique, soit par poussées successives séparées par des périodes de rémission plus ou moins longues. Spontanément, l'état du malade tend à s'aggraver et la mort peut survenir dans une très grande proportion de 80 à 95 % des cas, et par des complications secondaires : broncho-pneumonie, néphrite, coma et des hémorragies profuses.

Traité, cette évolution ne se voit plus et la guérison est la règle, surtout quand le diagnostic est fait au début de la maladie.

DIAGNOSTIC

Le Kala-Azar peut simuler cliniquement toutes les affections comportant une fièvre prolongée avec splénomégalie et anémie. Pratiquement, c'est le problème d'une grosse rate avec fièvre qu'il faut résoudre. Comme la clinique est insuffisante pour affirmer le Kala-Azar, des examens complémentaires sont donc indispensables.

LE DIAGNOSTIC DE PROBABILITÉ
SYNDROME BIOLOGIQUE

Dans l'ensemble, le syndrome biologique confère au Kala-Azar une physionomie particulière :

I. — Les modifications hématologiques :

1. L'hémogramme :

a) *Les hématies :* le nombre de globules rouges par millimètre cube de sang s'abaisse fortement à 2 millions, parfois à 1.500.000.

Dans le sang périphérique, on ne rencontre pas de normoblastes, mais la morphologie des hématies est modifiée sous forme d'anisocytose et de poïkilocytose.

La valeur golbulaire reste égale ou légèrement inférieure à l'unité, car le taux d'hémoglobine suit parallèlement la chute du nombre des hématies.

Cette anémie n'obéit à aucun médicament qui agit sur l'hématopoïèse : fer, arsenic, acide folique, vitamine B 12, extraits hépatiques, restent inefficaces.

b) *Les leucocytes :* ils sont beaucoup plus significatifs. La leucopénie est de règle avec 3.000 ou 2.000 globules blancs par millimètre cube de sang. Elle s'accompagne d'une granulopénie

au bénéfice des mononucléaires, surtout des lymphocytes. L'inversion de la formule leucocytaire attire l'attention.

2. Les réticulocytes : normalement, ils n'atteignent que 0,1 ou 1,5 %.

Dans le Kala-Azar, leur pourcentage monte à 2-4 %.

3. Les plaquettes sanguines : leur nombre est diminué quand l'affection est compliquée de purpura. Couramment, on trouve 200.000 plaquettes par millimètre cube de sang.

4. La crase sanguine :

Le temps de saignement est normal, parfois il est légèrement allongé. Le temps de coagulation est aussi normal. Il n'y a pas de modifications portant sur les caractères du caillot sanguin.

5. La moelle osseuse : selon Guasch, on constate de façon constante un taux élevé des érythroblastes, ainsi que des plasmocytes et des cellules réticulaires.

II. — Les modifications humorales :

1. La vitesse de sédimentation : elle est mesurée par la méthode de Westergreen. Elle est très accélérée dans le Kala-Azar, dépassant souvent 100 mm à la première heure.

2. Les perturbations des protéines sériques : on sait que les protéines sériques se divisent en deux groupes : la sérine (sérum-albumine) et les globulines (sérum-globulines), dont les proportions dans un sérum normal sont de l'ordre de :

Protides totaux	: 70 g par litre de plasma
Sérine	: 45 g/l
Globulines	: 25 g/l

Le rapport sérine/globulines est une constante biologique naturelle et est égale à 1,5.

Pour une étude plus précise des constituants de ces protéines, on recourt à la technique électrophorétique de Tiselius ou encore la technique de Dorrum (micro-électrophorèse sur papier). L'électrophorèse sépare ces protéines en fractions

alpha 1, alpha 2, bêta 1, bêta 2, fibrinogène et gamma, sous l'action du champ électrique créé. Les valeurs trouvées sont de l'ordre :

albumine	= 45	— 50 %
alpha-globulines	= 6,5	— 8,5 %
bêta-globulines	= 8	— 10 %
gamma-globulines	=	15 %

La fraction gamma-globulines est la plus importante dans la leishmaniose ; elle traduit l'atteinte du système réticulo-endothélial. Dans le Kala-Azar, il existe un déséquilibre profond et précoce des protéines sériques :

— les protides totaux peuvent rester normaux en poids ou élevés ou même abaissés ;

— la sérine est fortement abaissée ;

— les globulines sont fortement augmentées, surtout les gamma-globulines.

Or, en matière de pathologie, il n'y a pas, outre la maladie de Kahler (myélome multiple), d'affection qui s'accompagne d'une aussi grande quantité de globulines avec abaissement d'albumine. Par exemple, dans le chapitre d'observations, deux de nos malades présentent :

Malade N° 1 :

— albumine abaissée à 24 g/l (normalement 45 g/l)
— globulines augmentées à 57 g/l (normalement 25 g/l)

Malade N° 6 :

— albumine abaissée à 26 g/l
— globulines augmentées à 67 g/l
malgré le taux de protides totaux normal.

Cette perturbation protéique explique la positivité de bon nombre de réactions sérologiques classiques, telles que :

— la formol-leuco-gélification ;
— la réaction de Mac Lagan (au thymol) ;
— la réaction de Hanger (à la céphaline-cholestérol) ;
— la réaction de Kunkel (au sulfate de zinc) ;
— la réaction de Gros ;
— les réactions de Takara-Ara, de Chopra ;

3. La formol-leuco-gélification :

C'est une réaction non spécifique ; elle est utilisée du fait de sa simplicité. Le résultat serait évident dans les grandes parasitoses, en premier lieu le Kala-Azar, la trypanosomiase, la schistosomiase japonaise.

La réaction est simple : à un centimètre cube de sérum du malade, on ajoute deux gouttes de formol du commerce ; en quelques minutes, on observe un gel formé et dans les heures qui suivent, ce gel devient blanchâtre. Si au bout de vingt minutes le gel ne se forme pas, la valeur du résultat sera beaucoup diminuée ; résultat nul si le temps de prise dépasse deux heures.

Beaucoup d'auteurs signalent que cette réaction est fidèle, pourtant dans toutes nos observations que nous verrons plus loin, elle ne s'est révélée positive que dans 3 cas sur 14 (malades N^{os} 1, 6, 13).

4. La réaction de Mac Lagan : elle est également intéressante quand elle est très positive.

5. Les autres stigmates humoraux :

— *la cholestérolémie :* en général, elle est abaissée, portant surtout sur le cholestérol estérifié ;

— *la bilirubinémie libre ou indirecte :* elle est généralement un peu augmentée.

LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Il consiste à rechercher le parasite en cause : la leishmania donovani. Dans le cas heureux où le tableau clinique et le syndrome biologique plaident en faveur de la leishmaniose viscérale, on est conduit à rechercher le parasite dans les organes où l'on espère en trouver. Au contraire, quand le tableau offert est incomplet, et surtout quand on ne pense pas au Kala-Azar à cause des signes trompeurs, on va rechercher une autre étiologie et on néglige de rechercher le parasite.

La recherche directe du parasite :

Elle constitue l'étape la plus importante, car la mise en évidence des leishmanies signe l'affection. Mais une recherche parasitologique négative ne doit pas faire réfuter d'emblée le diagnostic du Kala-Azar, car, surtout au début de l'affection, les recherches les plus patientes et les plus attentives ne permettent pas toujours de découvrir le parasite.

On peut trouver les leishmanies dans la moelle osseuse, dans la rate, dans la peau, dans le sang parfois, mais de façon irrégulière.

1. Frottis de la moelle osseuse :

Le prélèvement de la moelle osseuse s'effectue suivant la technique d'Arinkin à l'aide d'une aiguille trocard de type Mallarmé. Les frottis sur lames seront vus après coloration de May-Grünwald-Giemsa.

Deux fois, il a été vu des parasites de cette manière chez nos deux malades N° 5 et N° 13. Chez les douze autres, les examens se sont révélés négatifs. Les parasites trouvés ont une morphologie caractéristique que nous avons déjà exposée.

2. Frottis de la rate :

Il se pratique beaucoup moins fréquemment que le premier, car la ponction splénique présente un danger certain d'hémorragie lorsqu'elle est pratiquée sur ces grosses rates fragiles et congestives.

3. Frottis du foie :

Il est relativement aisé à pratiquer la ponction du foie qui permet d'étudier les modifications cytologiques analogues à celles de la rate, c'est-à-dire hyperplasie portant sur les cellules histiocytaires. On peut trouver des leishmanies dans les cellules de Küpffer.

Dans une observation (malade n° 14), la ponction biopsie du foie a été pratiquée, mais il n'a pas été possible de mettre en évidence le parasite, et les modifications histologiques ont été peu notables.

4. Frottis ganglionnaire :

Il permet, quand l'adénopathie superficielle existe, de mettre quelquefois en évidence des leishmanies. Une seule fois, l'occasion nous en a été offerte, mais l'examen pratiqué (malade n° 12) n'a pas montré de parasites. Nous verrons plus loin, à propos de l'examen anatomo-pathologique fait sur pièce opératoire chez notre malade n° 3, qu'il est rare de trouver le parasite dans le ganglion lymphatique ; la preuve en est que l'examen de cette pièce n'a rien montré, à part un aspect inflammatoire de type banal et pourtant la rate enlevée a été trouvée bourrée de très nombreux parasites.

5. Frottis dermique et de muqueuse :

Jamais ils n'ont été pratiqués.

LA CULTURE

Elle est intéressante, car grâce à elle on pourrait mettre en évidence des leishmanies malgré l'échec de leur recherche par l'examen microscopique directe (malade N° 4).

Quatre fois, nous avons mis en œuvre cette culture. Le milieu classique N. N. N. (mis au point par Novy, Neal et Nicolle) a été utilisé dont la composition est la suivante :

Agar-agar	: 14 g
Chlorure de sodium	: 6 g
Eau distillée	: 900 ml

Ce milieu est réparti en tubes stériles. Au moment de l'utilisation, on fait fondre la gélose et on ajoute 4 ml de sang de lapin prélevé stérilement par ponction cardiaque.

Ensemencement : on ensemence le liquide ponctionné (de la moelle osseuse, de la rate, du foie, et même du sang) dans l'eau de condensation du tube préparé.

Pour nos cultures, nous avons utilisé la moelle osseuse prélevée par ponction sternale, en même temps que nous effectuiions le myélogramme.

Conditions de culture :

Les tubes de culture doivent être conservés à des températures optima entre 20° et 22° C (à 37°, les leishmanies sont tuées en très peu de temps). Les cultures pourront être positives du 8e au 21e jour et se conserveront très longtemps si on prend la précaution de les préserver de la dessication. Enfin, elles peuvent être repiquées toutes les 2 ou 3 semaines.

Examen des parasites :

On prélève un peu de liquide à l'aide d'une pipette stérile. Pour obtenir un meilleur frottis, d'après Charles Nicolle, on centrifuge le liquide additionné d'un peu de solution physiologique. On garde le culot ; le liquide surnageant est rejeté. L'examen se fera sur ce culot étalé sur lames après coloration par la méthode panoptique.

Les leishmanies de culture sont de forme leptomonas, mobiles, isolées ou en amas. Quand elles sont en amas, les flagelles sont tournées vers le centre formant un groupement en rosace. Leur taille atteint de 10 à 25 μ de longueur sur 5 à 15 μ de largeur. Elles se déplacent flagelle en avant.

Cette technique fut mise en œuvre à de nombreuses reprises à partir des prélèvements de moelle osseuse, mais les résultats n'étaient pas satisfaisants (un seul résultat positif). Ceci souligne encore les difficultés dans le diagnostic du Kala-Azar.

LA SEROLOGIE

Elle n'a pas été utilisée pour nos malades. Toutefois, les résultats intéressants obtenus par de nombreux chercheurs présentent à l'heure actuelle un grand intérêt pour le diagnostic précoce des leishmanioses.

Nous ne faisons que citer les trois grands groupes de réactions sérologiques qui ont été expérimentées :

1. Réaction de fixation du complément (Di Cristina ; Witebsky ; Khun ; Sen Gupta ; Rhingensten) ;
2. Réaction d'agglutination ;
3. Réaction de précipitation.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Un certain nombre d'affections sont susceptibles d'être évoquées au cours du Kala-Azar. Elles se manifestent aussi par une fièvre à grandes oscillations, une hépato-splénomégalie, et une anémie.

1. Le paludisme :

Il présente des accès réguliers de fièvre haute avec frissons et sueurs, une splénomégalie et une anémie.

Dans la fièvre tierce bénigne (forme à Plasmodium Vivax) les accès s'installent longtemps après la fièvre de première invasion. Dans la fièvre quarte (forme à Plasmodium Malariae), le rythme des accès est net. Dans la fièvre tierce maligne (forme à Plasmodium Falciparum), les accès ne sont pas typiques : la période fébrile est prolongée et l'apyrexie ne dure que quelques heures.

Les perturbations biologiques sont parfois semblables à celles observées dans le Kala-Azar, avec anémie surtout très accusée dans les formes à Plasmodium falciparum. La valeur globulaire est diminuée. Il existe aussi une anisocytose, une poïkilocytose et une réticulocytose à 3 %. La leucopénie est fréquente entre les accès, avec monocytose notable. L'hyperbilirubinémie indirecte est constante. Il existe enfin une hypoprotéinémie avec inversion du rapport sérine/globulines et hypergammaglobulinémie ; les tests de Mac Lagan et de Hanger sont positifs.

Tous ces éléments se prêtent à confusion et seule la mise en évidence du plasmodium sur des frottis de sang pratiqué au cours de l'accès fébrile permet d'affirmer le diagnostic du paludisme.

Cependant, le diagnostic devient difficile quand la recherche du plasmodium est négative. En effet, chez des sujets qui sont soumis à une chimio-prophylaxie anti-paludéenne dans certaines régions impaludées, les accès fébriles ont une

périodicité peu nette. Il faut donc répéter les examens de frottis sur goutte épaisse.

2. La fièvre de Malte :

Elle se manifeste par une fièvre ondulante comme dans certains Kala-Azar, mais s'accompagne de sudations nocturnes et d'algies. Des localisations viscérales se manifestent par des ostéo-arthrites, d'orchite, de mammite, d'atteintes nerveuse, pulmonaire, ou hépatique.

On recherche la notion de contage : contact direct avec des animaux malades, absorption du lait ou de fromage de chèvre. L'hémogramme montre une leucopénie avec lymphocytose ou mononucléose et parfois une anémie. Mais l'hémoculture est tardivement positive. Le diagnostic sera encore fait par l'intradermo-réaction à la mélitine et par le séro-diagnostic de Wright.

La guérison sera apportée par l'antibiothérapie (auréomycine, terramycine).

3. Les fièvres typhoïde et paratyphoïde :

Le diagnostic différentiel avec elles est parfois difficile.

L'aspect clinique et biologique est dans certains cas semblable par une fièvre au long cours en plateau, une splénomégalie palpable, une leucopénie avec monocytose, avec la fièvre typhoïde.

Mais dans cette dernière, l'hémoculture est positive dans le premier septénaire avant tout traitement antibiotique. Le séro-diagnostic spécifique sera positif à partir du dixième jour. La coproculture est positive dans les premiers jours, ainsi qu'après le traitement. Toutefois, on obtient une guérison rapide de l'affection avec le chloramphénicol.

4. La bilharziose intestinale ou splénomégalie égyptienne :

Due à un parasite, le schistosoma Mansoni.

Elle se manifeste par une hépato-splénomégalie, des diarrhées avec selles aqueuses, un état de déshydratation, une cachexie, une cholécystite. Elle pourrait se prêter à confusion, car elle répond comme le Kala-Azar aux sels d'antimoine. Mais

le syndrome dysentérique intense avec éosinophilie sanguine permet d'orienter le diagnostic vers la bilharziose qui sera affirmée par la présence des œufs caractéristiques dans les selles.

5. La trypanosomose africaine (dans la phase lymphatico-sanguine) :

Due à trypanosoma Gambiense, transmise par la mouche tsé-tsé.

Dans cette période, les signes de la maladie sont représentés par une fièvre irrégulière, une hépato-splénomégalie, des adénopathies cervico-axillaires et des troubles digestifs, cardio-vasculaire et rénal.

Le diagnostic repose sur la notion d'un séjour dans un territoire infesté, sur l'existence d'une plaque inflammatoire ne s'ulcérant pas à l'endroit de piqûre par la glossine, avec adénopathie satellite, et la recherche de trypanosomes dans le sang et dans le suc ganglionnaire.

6. La maladie de Hodgkin :

C'est une lymphogranulomatose maligne caractérisée par une fièvre ondulante, une adénopathie, une hépato-splénomégalie, un prurit, une anémie et une cachexie progressive.

Le diagnostic est affirmé par la présence de cellules de Sternberg dans la ponction biopsie des ganglions hypertrophiés. Ailleurs, l'architecture ganglionnaire offre un polymorphisme cellulaire, avec éosinophilie, cellules de Sternberg et sclérose.

7. La leucose aiguë :

Elle est facilement éliminée après les études hématologiques.

Dans cette affection, on trouve des leucoblastes dans le sang périphérique, et le myélogramme montre que les éléments normaux sont presque entièrement remplacés par les leucoblastes.

8. La leucémie myéloïde :

Elle est aussi facilement éliminée après l'examen du sang et de la moelle osseuse. Dans cette maladie chronique, la rate est énorme avec parfois gros foie associé. L'anémie et la fièvre sont aussi fréquentes.

Le diagnostic est fait devant une hyperleucocytose considérable de 200.000 à 800.000 leucocytes par millimètre de sang avec toutes les formes intermédiaires de la série granulocytaire (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes). Le myélogramme révèle également une moelle très riche en ces éléments jeunes. Le splénogramme montre une transformation myéloïde du tissu splénique.

OBSERVATIONS

Dans le service des Maladies infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce à Paris, ont été traitées un certain nombre de leishmanioses viscérales récemment contractées. Pour la plus grande majorité des cas, le parasite en cause ne peut être mis en évidence malgré des examens répétés et pratiqués par un personnel expérimenté bien entraîné à sa recherche. De même, les éléments cliniques et biologiques ne montrèrent pas toujours les signes caractéristiques qu'on aurait pû constater au cours du Kala-Azar d'évolution plus avancée.

Il en résulte donc de grandes difficultés diagnostiques. En l'absence de la preuve parasitologique formelle, un certain nombre d'arguments cliniques et biologiques sont susceptibles de mettre sur la voie d'un diagnostic de présomption que viendra confirmer le rapide succès d'un traitement d'épreuve par l'antimoniate de N-méthylglucamine.

1. *Observation V... D... G...*

Jeune soldat de 23 ans, accomplissant depuis 24 mois son service militaire dans la région d'Alger en Algérie.

Il est hospitalisé dans le service des Maladies infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce le 26 janvier 1962 pour une splénomégalie fébrile évoluant depuis plus de deux mois.

L'histoire de la maladie nous apprend qu'il était tombé malade au cours d'une permission dans sa famille en Seine-et-Marne. Le début était insidieux remontant à la deuxième quinzaine du mois de Novembre 1961. Ses parents s'inquiétaient de plus en plus de son état de pâleur et d'amaigrissement.

Le médecin qui l'examinait le 20 novembre 1961 découvrait une rate palpable qui, les jours suivants, augmentait de volume de façon progressive. Au même moment, s'établissait une fièvre rémittente aux alentours de 39°5 - 40° C le soir, toujours précédée de frissons et accompagnée de sueurs nocturnes profuses. Le sujet était devenu vite asthénique, mais l'état général et l'appétit semblaient peu touchés.

Devant ces symptômes, on avait recherché des hématozoaires, mais les résultats étaient restés négatifs. Malgré cela, on lui prescrivait un

traitement antipaludique par la nivaquine pendant 16 jours. La fièvre persistait malgré ce traitement.

Le 4 janvier 1962, les symptômes étaient inchangés. La recherche d'hématozoaires restait toujours négative. Des autres examens étaient pratiqués : la vitesse de sédimentation était accélérée (65 mm à la 1re heure, et 112 mm à la 2e heure ; l'hémogramme montrait une anémie à 3.800.000 d'hématies, une leucopénie à 2.400 de globules blancs avec mono-lymphocytose à 41 % ; le taux d'hémoglobine était de 65 % et la valeur globulaire égale à 0,84.

Le 23 janvier 1962, la fièvre se maintenait à 40°, la rate devenait douloureuse et le malade ressentait une douleur spontanée localisée à l'hypochondre gauche. L'hémogramme pratiqué montrait cette fois une anémie encore plus accentuée à 2.600.000 hématies, une leucopénie moyenne à 4.000 leucocytes avec forte neutropénie à 16 % et lympho-monocytose à 84 %. La recherche d'hématozoaires restait encore une fois négative.

Le 26 janvier 1962, le malade était admis dans notre service.

A son entrée, la température est à 37°5 le matin et 39°5 le soir ; le pouls est en rapport avec la température. Le sujet est très asthénique, anorexique, maigre, de teint pâle.

L'examen montre une rate volumineuse, dépassant de 6 travers de doigt le gril costal, débordant la ligne médiane de 2 travers de doigt. Elle est lisse, ferme, régulière et douloureuse à la palpation. Le foie, lui, semble normal, non douloureux à l'ébranlement. Pas d'adénopathies constatées. Le reste de l'examen est négatif.

On se trouve donc devant un malade qui, depuis plus de 2 mois, présente une hyperthermie vespérale aux environs de 40° avec frissons et sueurs et une splénomégalie volumineuse. La vitesse de sédimentation est très accélérée (110 mm à la 1re heure, et 130 mm à la 2e heure), l'hémogramme montre une anémie à 3 millions d'hématies et une leucopénie à 3.000 leucocytes avec lympho-monocytose à 66 % ; l'étude des protéines sériques montre qu'il existe une perturbation protéique avec diminution de sérum-albumine à 24 g./litre, augmentation de sérum-globulines à 57 g/litre et inversion du rapport sérine/globulines = 0,42. L'électrophorèse permet de préciser que le déséquilibre porte essentiellement sur la fraction gamma-globulines qui est très augmentée. Le test de Mac Lagan s'élève à 141 unités Vernes et la formol-leucogélification est positive. Par ailleurs, les hémocultures aérobie et anaérobie resteront stériles. Les recherches d'hématozoaires seront là encore négatives.

Le myélogramme montre une réaction réticulo-endothéliale et une érythroblastose élevée normoblastique.

Il n'a pas été vu de leishmanies.

La culture du suc de la moelle osseuse sur milieu N. N. N. restera stérile au 21e jour.

Le 26 janvier 1962, le traitement spécifique antileishmanien par le glucantime est institué. L'effet du traitement stibié est spectaculaire :

au 3e jour du traitement, la température descend à 37°2, et le 4e jour, le sujet est définitivement apyrétique. Les signes physiques régressent assez rapidement ; en une semaine, la rate ne dépasse plus le rebord costal que de 2 travers de doigt pour être impalpable à la fin de la 3e semaine. Quant aux perturbations biologiques, elles sont beaucoup plus lentes à se normaliser. Après une cure de consolidation par la Pentamidine, le malade est guéri sans aucune séquelle.

2. *Observation O... F...*

Ce jeune soldat de 21 ans est rapatrié sanitaire d'Algérie le 11 janvier 1962 pour un état fébrile prolongé survenu au décours d'une hépatite virale ictérigène.

L'ictère pour lequel il était traité depuis un mois était en bonne voie de guérison lorsque le malade avait présenté brusquement, le 22 novembre 1961 au soir, une fièvre à 38°5. Le lendemain, la température montait à 40° le matin, pour descendre le soir à 37°5. On faisait pratiquer des hémocultures et la recherche d'hématozoaires, mais elles étaient toutes négatives. Sur l'hémogramme, l'on notait une forte leucopénie à 2.200 leucocytes, une anémie légère à 4 millions hématies, avec neutropénie à 50 % et lympho-monocytose à 48 %. La vitesse de sédimentation était accélérée (40 mm à la 1re heure, et 70 mm à la 2e heure). Cliniquement, pas de gros foie, ni de grosse rate.

On lui avait prescrit tétracycline et delta-cortisone, mais sans résultat.

Le 6 décembre 1961, le malade était évacué sur l'hôpital Maillot d'Alger. Le soir de son admission, la température était à 37°5. Le lendemain, elle était à 38°4. L'état général du sujet ne semblait pas très touché malgré ces 15 jours de fièvre prolongée au décours de l'hépatite virale non encore complètement guérie.

Le 10 décembre 1961, on commençait à percevoir une splénomégalie et une hépatomégalie modérées. Le foie n'était pas douloureux à la palpation, ni à l'ébranlement.

Les températures continuaient à dessiner une courbe oscillante et irrégulière non influencée par les antibiotiques. Devant cet état d'hyperthermie persistante, d'anémie, de leucopénie, les hémocultures et les séro-diagnostics restant négatifs, on pratiqua le 16 décembre 1961 un myélogramme. Il montra une érythroblastose normoblastique et une plasmocytose élevée (6,4 %). Il n'a pas été vu de leishmanies.

Le test de Mac Langan était modérément positif (39 unités Vernes), le taux du cholestérol estérifié fortement abaissé à 0,45 g/litre.

Un traitement d'épreuve par l'Antimoniate de N-méthyl-glucamine fut mis en œuvre le 19 décembre. Au 3e jour, le malade était devenu complètement apyrétique. Il était évacué le 11 janvier 1962 sur l'hôpital militaire du Val-de-Grâce où le traitement devait être complété par la Pentamidine.

L'apyrexie obtenue est définitive. Les signes physiques et fonctionnels régressent rapidement et la guérison est obtenue sans séquelle.

3. *Observation H... F...*

Ce jeune soldat de 21 ans originaire d'Alsace accomplit son service militaire dans la région parisienne et n'a jamais quitté la France.

Il est admis le 23 août 1961 dans le service des Maladies infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce pour un syndrome fébrile avec dysphagie et sueurs nocturnes abondantes depuis 8 jours.

A son entrée dans le service, le malade présente une température de 38°5. Le malade est pâle, fatigué, anorexique.

A l'examen clinique, on découvre une angine érythémato-pultacée accompagnée d'adénopathies cervicales bilatérales. La palpation abdominale révèle une hépatomégalie qui dépasse le rebord costal de 3 travers de doigt, et une splénomégalie très volumineuse descendant très bas jusqu'au niveau de la crête iliaque gauche.

Les hémocultures, les séro-diagnostics, la réaction de Paul et Bunnell, la recherche des hématozoaires, sont tous négatifs.

On ne retient qu'un hémogramme perturbé : une anémie à 3.500.000 hématies, une leucopénie importante à 2.600 globules blancs avec neutropénie à 33 % et lymphocytose à 56 % ; le nombre des plaquettes est abaissé à 95.000 par millimètre cube ; la vitesse de sédimentation est peu accélérée (23 mm à la 1re heure et 52 mm à la 2e heure). Le test de Mac Lagan est négatif (16,5 unités Vernes). La formol-leuco- gélification est négative.

Le dosage des protéines sériques montre un abaissement des protides totaux à 59 g. par litre, avec diminution de la sérum-albumine (37 g/1) et augmentation légère des globulines (28 g/1). L'électrophorèse montre que l'augmentation porte sur les fractions alpha-1 et surtout gamma des globulines.

Nous avons pratiqué un myélogramme qui montre une légère réaction réticulo-endothéliale et érythrocytaire.

Il n'a pas été vu de leishmanies dans la moelle.

L'angine cède rapidement au traitement antibiotique, mais un fébricule persiste autour de 38°, tandis que l'état général s'altère et que la rate, de consistance très dure, augmente rapidement de volume.

Le diagnostic de tumeur primitive de la rate est évoqué et une splénectomie est décidée.

Le malade est opéré le 22 septembre 1961. La rate volumineuse pèse 2,800 kilogrammes. Microscopiquement, il y a une hyperplasie du réticulum splénique, une raréfaction et une atrophie des corpuscules de Malpighi, de nombreuses nécroses ischémiques en plages ; les cellules réticulaires sont bourrées d'innombrables leishmanies.

Sous l'effet d'un traitement antimonié, la fièvre tombe en 3 jours. L'état général du sujet se relève très vite, l'appétit revient, le poids augmente. On consolide ensuite le traitement par la Pentamidine. Les signes hématologiques et biologiques se normalisent progressivement et le malade, guéri, peut partir en convalescence.

4. *Observation M... I...*

Jeune soldat de 21 ans, rapatrié sanitaire d'Afrique du Nord, admis dans notre service le 26 décembre 1960 pour une fièvre au long cours d'origine indéterminée.

L'histoire de la maladie débute en Novembre 1960 par une asthénie progressive et un amaigrissement très important.

En Novembre apparaît une pyrexie qui, dans les dix premiers jours, prend l'allure rémittente, puis les 15 jours suivants, dessine une courbe en plateau de 39° à 40°. On constate alors une splénomégalie débordant de 3 travers de doigt le rebord costal et un gros foie palpable. L'état général du sujet est altéré. A ce moment, la vitesse de sédimentation est légèrement accélérée (18 mm à la 1re heure et 40 mm à la 2e heure), et l'hémogramme révèle une légère anémie à 4 millions d'hématies, une importante leucopénie à 1.800 globules blancs, mais sans perturbation de la formule sanguine.

Les antibiotiques (chloramphénicol) et la corticothérapie restent sans action sur la fièvre.

Le 26 décembre 1960, le malade est admis dans notre service.

A l'entrée, le malade est très maigre, très asthénié, hautement fébrile (40°). L'examen physique montre un gros foie et une grosse rate ; chacun d'eux dépasse le rebord costal de 3 travers de doigt.

La plupart des examens biologiques restent négatifs (hémocultures, séro-diagnostics, recherches d'hématozoaires, formol-leuco-gélification, globulin-ring-test, globulin-précipiting-test, l'électrophorèse), à l'exception d'une vitesse de sédimentation modérément accélérée (25 mm à la 1re heure, 50 mm à la 2e heure) et d'un test de Mac Lagan nettement positif (75 unités Vernes).

On ne trouve pas de leishmanies dans la moelle sternale, mais le myélogramme montre une légère réaction réticulaire, une plasmocytose à 4,5 %.

L'hémogramme montre un nombre d'hématies normal (4.800.000), mais une leucopénie moyenne à 3.800 de globules blancs avec lymphocytose à 36 %.

Le 28 décembre 1960, on décide un traitement d'épreuve par l'Antimoniate de N-méthyl-glucamine. La température s'abaisse régulièrement et l'apyrexie est obtenue au bout de 3 jours. Le 4e jour, on peut noter encore une régression importante de l'hépato-splénomégalie.

Enfin, le 16 janvier 1961, l'hypothèse du Kala-Azar devait recevoir confirmation : la culture sur milieu N. N. N. de la moelle osseuse prélevée par ponction sternale sera en effet positive au 21e jour ; on observe la présence de forme leptomonas des leishmanies.

Le malade, après 15 jours de repos, reçoit une cure complémentaire de Pentamidine. Le sujet est guéri complètement sans laisser de séquelles. Les signes biologiquer se normalisent au bout de 3 mois environ.

5. *Observation M... E...*

Jeune soldat de 22 ans, originaire d'Oran, rapatrié sanitaire d'Algérie.

Il est admis dans le service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce pour une réticulopathie probable.

L'histoire de la maladie remonte au début du mois de Février 1961. Le début avait été assez brutal, marqué par une fièvre à 39°, des céphalées frontales, vertiges, asthénie intense, anorexie, toux sans expectoration et vomissements bilieux.

On découvre alors chez ce malade une hépato-splénomégalie palpable ; l'hémogramme pratiqué montre une très importante anémie à 1.400.000 hématies et une forte leucopénie de 1.200 globules blancs. Ainsi s'installe un syndrome infectieux avec fièvre désordonnée à 38°, 39°, 40°. Les hémocultures restent toujours stériles. Les antibiotiques institués (chloramphénicol à 2 g/jour, puis auréomycine) associés à la delta-cortisone, restent sans effet.

Le 9 mars 1961, le malade est très amaigri, très asthénique, au teint cireux, avec décoloration de toutes les muqueuses. A l'examen clinique, on entend à l'auscultation pulmonaire des gros râles ronflants et sibilants dans les deux champs pulmonaires ; la gorge est rouge, et la langue est saburrale. Le foie et la rate sont gros. La température est à 39° avec pouls dissocié.

A ce moment, la recherche d'hématozoaires est négative. La vitesse de sédimentation est un peu accélérée : (27 mm à la 1re heure, 60 mm à la 2e heure).

Le 11 mars 1961, on est placé devant un syndrome hautement fébrile avec dissociation de pouls et de température, une hépato-splénomégalie, des bruits du cœur assourdis, un météorisme intestinal assez intense avec gargouillement dans la fosse iliaque droite, le tout évoquant une salmonellose sévère. Le séro-diagnostic T.A.B montre seulement pour l'Eberth des taux d'agglutination pour l'antigène O de 1/100 et l'antigène H de 1/200.

L'état général est maintenant très altéré, le volume de la rate semble stationnaire, mais on note des adénopathies sus-claviculaire et épitrochléenne gauches. Le malade est évacué sur la Métropole le 31 mars 1962.

A l'entrée dans notre service, il est très amaigri, au teint grisâtre, aux muqueuses décolorées, porteur d'une hépato-splénomégalie de consistance ferme, débordant de 2 travers de doigt le rebord costal.

Un hémogramme montre une anémie à 2.900.000 hématies, une leucopénie à 2.200 globules blancs, avec formule à peu près normale ; la vitesse de sédimentation est de 33 mm à la première heure et 71 mm à la 2e heure.

Il existe une légère diminution de la sérum-albumine à 37 g/1 et une légère augmentation des globulines à 30 g/1 ; le déséquilibre protéique porte sur la fraction gamma-globuline qui est augmentée. Le test

de Mac Lagan est positif (57 unités Vernes). Mais la formol-leuco-gélification reste négative. Le myélogramme confirme le Kala-Azar en montrant, outre la légère réaction érythroblastique, la présence de leishmanies intra et extracellulaires.

Le malade est soumis au traitement stibié qui sera complété un peu plus tard par une série d'injections intramusculaires de Pentamidine, à la dose de 120 mg tous les deux jours. On note, avec ce dernier médicament, après la 8e injection, une hypoglycémie objective à 0,70 g/litre mais sans manifestations cliniques. Mais la glycémie revient à la normale immédiatement après l'arrêt du traitement.

Le malade est guéri définitivement, guérison confirmée par les contrôles clinique et biologique ultérieurs.

6. *Observation F... A...*

Sous-officier de 21 ans, ayant accompli son service militaire en Algérie, rapatrié sanitaire

Il est admis dans le service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce le 13 mai 1961 pour un Kala-Azar probable, bien que non confirmé parasitologiquement.

Le début de la maladie semble avoir été progressif avec frissons et fièvres en plateau oscillant entre 38° le matin et 39° le soir ; mais l'état général était relativement bien conservé.

Après l'échec d'un traitement par la quinine, le malade est admis le 25 janvier 1961 à l'Hôpital Militaire de Sétif.

A son entrée, il présentait une fièvre élevée à 39°5 avec pouls accéléré à 130. L'état général était bon, sans typhos, ni subictère. Une splénomégalie palpable en respiration profonde était constatée ainsi qu'une hépatomégalie débordant d'un travers de doigt le rebord costal. Le foie n'était pas douloureux à l'ébranlement. Les autres examens cliniques et radiologiques étaient négatifs. On pratique des recherches d'hématozoaires et des hémocultures sans aucun résultat. Le séro-diagnostic était lui aussi négatif. L'hémogramme était normal (4.600.000 globules rouges, 7.600 globules blancs et 500.000 plaquettes par mm³). La vitesse de sédimentation était de 23 mm à la 1re heure et 46 mm à la 2e heure.

Un traitement antityphoïdique par le chloramphénicol fut mis en œuvre, qui n'apporta aucune amélioration. La fièvre persistait, restait en plateau.

Le 11 mars 1961, on constatait une hyperprotidémie : 93 g/litre de protides totaux avec diminution d'albumine à 28 % et augmentation des globulines à 72 % portant surtout sur les gamma-globulines (52 %).

Les tests hépatiques étaient très perturbés : Mac Lagan à 115 unités Vernes, Gros abaissé à 1,4 ml et surtout la formol-leuco-gélification était positive.

Le myélogramme donnait une formule normale et pas de leishmanies.

Devant un malade présentant depuis plus d'un mois un état fébrile

en plateau résistant à la quinine et aux antibiotiques (chloramphénicol, auréomycine), une hépato-splénomégalie, une perturbation protéique sérique, des tests hépatiques très perturbés et une formol-leuco-gélification positive, dans une région où le Kala-Azar est endémique, on suspectait cette affection.

Un traitement d'épreuve par l'Antimoniate de N-méthyl-glucamine fut décidé. Le résultat fut spectaculaire : 2 jours après, la fièvre retombait à la normale. Le traitement stibié fut relayé par de la Pentamidine qui guérissait définitivement la maladie et ceci très rapidement.

Le jour où le sujet, rapatrié sur la Métropole, arriva dans notre service le 13 mai 1961, nous ne pouvions que confirmer la guérison du Kala-Azar.

7. *Observation A... G...*

Ce jeune soldat de 21 ans, est un rapatrié sanitaire d'Algérie ayant accompli son service militaire dans la région de Constantine. Il y avait été soigné dans la deuxième quinzaine du mois de Novembre 1959 pour un ictère viral. L'affection avait été guérie sans complication, ni séquelle après 3 semaines d'hospitalisation.

Mais au soir du 4 décembre 1959, brusquement le malade présenta une fièvre à 40°, qui allait se maintenir en plateau jusqu'au matin du 7 décmbre 1959. A partir de cette dernière date, la température oscilla entre 37°5 le matin et plus de 39° le soir, anarchique, désarticulée.

Un traitement par le chloramphénicol associé à la delta-cortisone n'amena aucune amélioration.

Le 31 décembre 1959, le malade fut évacué sur Paris et admis dans notre service le même jour. A l'entrée, il était pâle, subictérique ; l'état général était médiocre, la température à 40° le soir, mais le pouls dissocié à 80 à la minute.

La palpation abdominale révéla une splénomégalie débordant de 3 travers de doigt le gril costal, molle, régulière, et une hépatomégalie importante, ferme, non douloureux à l'ébranlement.

La vitesse de sédimentation globulaire était légèrement accélérée : 18 mm à la 1re heure et 39 mm à la 2e heure. L'hémogramme montrait une anémie peu importante à 4 millions d'hématies, une leucopénie moyenne à 3.200 globules blancs avec neutropénie à 49 % et monocytose à 44 %. Le nombre de plaquettes était abaissé à 105.000/mm³.

Toutes les autres épreuves était négatives : cuti-réaction, recherche d'hématozoaires, hémocultures, coprocultures, formol-leuco-gélification.

Les protides totaux étaient normaux à 67 g/litre, mais le rapport sérine/globulines était diminué : 36/31, l'électrophorèse précisait que la perturbation portait sur l'hypergammaglobulinémie. Le test de Mac Lagan était élevé à 53 unités Vernes et le test de Kunkel à 57 unités Vernes.

Le myélogramme pratiqué montra une moelle riche en éléments

cellulaires avec réaction réticulo-endothéliale, érythyropoïèse active normoblastique. Il n'a pas été vu de leishmanies.

Le 4 janvier 1960, on entreprit un traitement d'épreuve antileishmanien qui amena spectaculairement une chute de température vers la normale en 3 jours. Les signes physiques disparurent au bout de 2 semaines, seuls les signes biologiques furent plus lents à se normaliser.

8. *Observation W... H...*

Ce soldat de 25 ans était traité en Algérie pour un syndrome fébrile intermittent évoluant depuis environ un mois. L'ensemble des signes cliniques évoquait une brucellose car il associait à des sudations nocturnes abondantes et à des arthralgies diffuses, une splénomégalie ; le pouls était en rapport avec la température. En l'absence de preuve biologique formelle, un traitement antibiotique par le chloramphénicol et la terramycine était néanmoins mis en œuvre, mais sans aucun résultat.

Le 20 avril 1960, le malade fut évacué sur Paris et admis dans notre service le lendemain.

A l'entrée, la température était à 38°5 chez ce sujet en assez bon état général. L'examen clinique montrait une hépatomégalie ferme dépassant de 4 travers de doigt le gril costal et légèrement sensible à la palpation. La rate était elle aussi hypertrophiée et débordait de 2 travers de doigt.

On se trouve donc devant un malade qui depuis un mois et demi présentait une hyperthermie aux environs de 39° donnant lieu à des épisodes d'apyrexie sans aucune rythmicité et une hépatomégalie.

Ce tableau chez un malade venant d'Afrique du Nord était assez en faveur d'un Kala-Azar.

Cette hypothèse était renforcée par la présence d'une vitesse de sédimentation relativement accélérée à 33 mm à la 1re heure et 66 mm à la 2e heure, d'un hémogramme montrant une anémie à 3.230.000 hématies et une légère leucopénie à 5.400 globules blancs avec lymphomonocytose à 37 %. A l'électrophorèse existait une nette perturbation des protéines sériques avec augmentation des gamma et alpha 1 globulines ; l'albumine était normale. Le test de Mac Lagan était positif (42 unités Vernes). La formol-leuco-gélification était négative, de même que le globulin-ring test et le globulin-précipitation-test.

Le myélogramme ne permit pas de mettre en évidence de leishmanies La culture de la moelle osseuse sur milieu N. N. N restera négative.

Le 24 avril 1960 (sixième semaine de la maladie), le traitement stibié fut institué : au 3e jour, le malade était complètement apyrétique et cela définitivement. L'hépatomégalie et la splénomégalie devaient régresser au bout de 10 jours. Mais les signes biologiques furent plus lents à se normaliser.

9. *Observation G... J... C...*

Soldat de 22 ans effectuant son service militaire dans la région de Tizi-Ouzou (près d'Alger) avait été hospitalisé dans un hôpital d'Algérie pour un épisode fébrile en plateau à 40° s'accompagnant d'une dissociation du pouls (110/minute) avec diarrhée. La présence d'une splénomégalie avait d'emblée fait penser à une salmonellose, mais le traitement par le chloramphénicol était pourtant resté sans effet. Par ailleurs, l'hémoculture était stérile et la coproculture négative.

Après cet échec et malgré l'absence d'hématozoaires aux examens successifs, un traitement antipalustre fut mis en œuvre sans que le résultat en fut plus heureux.

De nombreux examens biologiques pratiqués d'une façon concommittante n'avaient donné aucun résultat positif : séro-diagnostic TAB, de Wright, A. P. C., Rickettsies, bilan urinaire, radiographie pulmonaire, etc...

Le 19 mars 1959, le malade fut évacué dans notre service.

A son entrée, il était apyrétique. A l'examen, on trouvait une hépato-splénomégalie importante et des adénopathies axillaires et inguinales.

Deux jours après son arrivée, réapparaissait une fièvre oscillante de 37° le matin et 38°5 le soir avec variations importantes au cours du nyctémère.

Bien que l'on n'ait pas vu de leishmanies dans la moelle osseuse et malgré la négativité de la formol-leuco-gélification, l'éventualité d'un Kala-Azar fut admise en raison de l'hémogramme, (anémie à 3.900.000 hématies, leucopénie à 3.600 globules blancs avec 50 % de lymphomonocytes), de la réaction érythroblastique du myélogramme et surtout des perturbations protéiques sériques, inversion du rapport sérine/globulines = 30/37 et augmentation des gamma globulines, baisse de alpha 2 globuline). L'anomalie de la sérologie hépatique se traduit par la positivité du test de Mac Lagan à 48 unités Vernes.

Tous ces éléments imposèrent la mise en œuvre de la stibiothérapie qui amena l'apyrexie au bout de 4 jours et la disparition des signes physiques qu'au bout de 15 jours. Mais l'hémogramme et le protéinogramme seront plus lents à se normaliser au bout de 3 mois environ.

10. *Observation D... R...*

Jeune soldat de 21 ans, effectuant son service militaire à Toulon, dans le Var.

Lorsqu'il entra dans notre service le 13 décembre 1959, il présentait depuis deux jours une fièvre en plateau entre 39°5 et 40°. Mais à son arrivée, il était apyrétique et l'examen ne mettait en évidence qu'une splénomégalie discrète accompagnée d'un état saburral des voies digestives.

Le lendemain matin, la température était de nouveau à 39°5 avec

un pouls à 84/minute. Un examen de frottis sur goutte épaisse immédiatement pratiqué ne montrait pas d'hématozoaires.

Après avoir effectué une hémoculture et une coproculture ainsi qu'une réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn, on mit en œuvre un traitement par le chloramphénicol. Le traitement reste inefficace. L'hémoculture, d'ailleurs, était demeurée stérile.

L'hémogramme montra une importante leucopénie à 2.400 globules blancs avec lympho-monocytose à 55 %. Le test hépatique de Mac Lagan était légèrement perturbé (25 unités Vernes). La cuti-réaction à la tuberculine était négative.

Devant ce malade présentant une splénomégalie, une fièvre d'abord en plateau, puis irrégulière, avec des tests hépatiques perturbés et une leucopénie à 2.400 leucocytes, on évoqua la possibilité d'une leishmaniose viscérale. Une formol-leuco-gélification fut négative, mais un myélogramme présenta un taux assez élevé d'érythroblastes, de cellules réticulaires et une notable plasmocytose. Il n'a pas été vu de leishmanies.

On entreprit alors un traitement d'épreuve par l'Antimoniate de N-méthyl-glucamine qui amena la guérison clinique en 4 jours et la guérison biologique au bout d'un mois, guérison qui sera consolidée par une cure de Pentamidine.

11. *Observation G... H...*

Jeune soldat de 22 ans, accomplissant son service militaire dans la région de Mirambeau, en Charente-Maritime. Il est admis dans notre service le 12 décembre 1958 pour un état fébrile avec splénomégalie débuté il y a 5 jours.

Parmi les antécédents du malade, on ne retient qu'une hépatite virale en Octobre de la même année.

Au terme de sa convalescence d'hépatite, le 7 décembre 1958, le sujet a fait une fièvre de 37°5 le matin et 39° le soir qui persiste les jours suivants.

A son arrivée, la température est de 37°4 et l'examen physique montre une splénomégalie dépassant le rebord costal de 2 travers de doigt et un foie légèrement augmenté de volume.

On met le malade en observation et l'on pratique un bilan biologique. Le lendemain dans la soirée, la température est à 39°. La vitesse de sédimentation est pratiquement normale. A l'hémogramme, on note une légère anémie à 4.100.000 hématies ; le taux des leucocytes est peu abaissé : 5.300 leucocytes, dont 30 % de polynucléaires neutrophiles, 52 % de lymphocytes et 17 % de monocytes. Les recherches d'hématozoaires sont négatives. Les hémocultures et coprocultures sont stériles. Les séro-diagnostics TAB, de Wright, de Weil et Félix ne montrent pas de taux d'agglutination suspects. La réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn est négative. Les tests hépatiques sont perturbés (Mac Lagan à 22 unités Vernes, Hanger +++). La réaction de formol-leuco-gélification est négative. Les protéines sériques sont quantitativement normales, mais

l'électrophorèse montre une légère hypergamma-globulinémie. Le myélogramme montre une légère réaction érythroblastique et 2,6 % de monocytes vacuolisés.

Il n'a pas été vu de leishmanies dans la moelle.

Ce malade offre un cas difficile, comme la plupart des cas précédents, si l'on considère que :

— le sujet, interrogé, n'a jamais quitté la France et demeure en Charente-Maritime ;

— les épreuves biologiques sont presque toutes négatives ou peu perturbées ;

— la recherche de leishmanies dans la moelle sternale est négative;

Ce n'est qu'après avoir éliminé une à une les autres affections susceptibles d'être en cause que l'on s'oriente vers le diagnostic de leishmaniose.

On décide une antibiothérapie qui amène l'apyrexie et la régression des signes physiques en 3 jours et le retour à la normale des épreuves biologiques en 4 semaines. Le sujet part en convalescence le 6 février après une cure de Pentamidine.

12. *Observation R... R...*

Ce jeune soldat de 21 ans, effectuait depuis 14 mois son service militaire dans la région de Taza au Maroc.

Il est hospitalisé dans notre service le 27 avril 1958 pour un syndrome fébrile avec température très irrégulière depuis le mois de Février pour lequel toute une série d'investigations biologiques étaient restées négatives (cuti-réaction, Paul-Bunnell-Davidsohn, séro-diagnostic TAB, intradermoréaction à la mélitine, séro-diagnostic de Wright, séro-diagnostic de Weil et Félix, recherche des agglutinines à froid).

Un traitement antibiotique à large spectre (tétracyclines, terramycine) associé à la delta-cortisone, avait été mis en œuvre, mais sans aucun résultat.

La possibilité d'une réticulose maligne avait été évoquée, mais la numération globulaire et la formule sanguine avec 4.300.000 hématies, 1.300 globules blancs (polynucléaires neutrophiles : 56 % ; lymphocytes : 43 % : monocytes : 1 %), un myélogramme normal et une ponction biopsie ganglionnaire, avaient éliminé cette hypothèse.

A son entrée dans notre service, le malade est très asthénique avec une température à 39°8 et présente à l'examen une splénomégalie et quelques adénopathies axillaires et inguinales.

On fait un bilan protéique qui montre un taux de séroprotéines à 83 g/litre avec diminution du rapport sérine/globuline = 43/41. L'électrophorèse précise qu'il existe une diminution du taux de l'albumine et une augmentation des globulines portant surtout sur la fraction gamma-globulines.

Le test de Mac Lagan est élevé à 52 unités Vernes.

On se trouve en présence d'un sujet, venant de l'Afrique du Nord, qui a fait depuis 3 mois une fièvre de type anarchique et qui présente une hépatosplénomégalie et quelques adénopathies.

Les seuls éléments biologiques à retenir sont une anémie discrète, une importante leucopénie avec lymphomonocytose à 44 % et des perturbations des séro-protéines. Même devant la formol-leucogélification négative et l'absence de leishmanies dans la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques, on évoque la possibilité d'un Kala-Azar.

Et le traitement d'épreuve par les dérivés stibiés amène l'apyrexie en quatre jours. Les signes physiques régressent en une semaine et les perturbations biologiques ne sont disparues que beaucoup plus lentement vers le troisième mois.

13. *Observation M... L...*

Ce sujet présentait depuis le mois de Mars 1958 des épisodes fébriles espacés et une asthénie progressive pour lesquels aucun diagnostic précis n'avait été posé. Rapatrié sanitaire d'Afrique du Nord, il était admis dans notre service le 31 juillet 1958 avec un état général très altéré, amaigri, asthénique. La fièvre présentée était oscillante entre 37°8 et 39°, anarchique.

L'examen montrait un subictère conjonctival, une splénomégalie atteignant l'ombilic. Par ailleurs, le foie dépassait de 3 doigts le rebord costal, on découvrait quelques adénopathies axillaires et inguinales.

Devant ce malade venant d'Afrique du Nord présentant une très importante splénomégalie, une hépatomégalie et quelques adénopathies s'accompagnant d'une fièvre désarticulée et d'un mauvais état général, l'hypothèse d'une leishmaniose viscérale fut évoquée et l'on orienta les examens biologiques en ce sens.

La vitesse de sédimentation était accélérée (50 mm à la 1re heure, 104 mm à la 2e heure).

L'hémogramme montrait une anémie à 3.600.000 hématies et une leucopénie à 4.400 leucocytes sans lympho-monocytose toutefois.

Les séroprotéines totales étaient normales, mais il existait une baisse de l'albumine à 32 g/litre et une hyperglobulinémie à 44 g/litre portant sur les gamma-globulines.

Surtout la formol-leuco-gélification était positive et on trouvait la présence de leishmanies dans la moelle sternale.

Le traitement antileishmanien par l'Antimoniate de N-méthyl-glucamine fut mis en route qui amena très rapidement l'apyrexie, la régression de tous les signes cliniques et une normalisation plus lente des épreuves biologiques.

14. *Observation T... L...*

Jeune soldat de 21 ans, effectuant son service militaire en Algérie.

Il fut admis d'abord à l'Hôpital militaire de Constantine le 12 février 1958 pour un syndrome fébrile ayant débuté dans les premiers jours du mois et évoluant avec de grandes oscillations anarchiques pendant lesquels toutes les recherches d'hématozoaires avaient été négatives.

A son entrée, le malade présentait une fièvre à 38° et un état général médiocre sans aucun signe fonctionnel.

L'examen clinique montrait une splénomégalie dépassant le gril costal de 4 travers de doigt avec hépatomégalie palpable.

Des examens complémentaires pratiqués étaient négatifs (hémoculture, séro-diagnostic de Wright, séro-diagnostic TAB, radiographie pulmonaire.

On ne retenait qu'un hémogramme perturbé (anémie à 3.200.000 hématies et leucopénies à 4.000 leucocytes, avec lymphocytes à 29 % et 13 % de monocytes), et une sérologie hépatique anormale (Mac Lagan à 52 unités Vernes, test de Hanger : +++).

Un traitement par le chloramphénicol associé à la delta-cortisone aboutit à un échec complet.

La possibilité d'une leishmaniose viscérale fut alors envisagée devant l'aspect anarchique de la courbe thermique, l'hémogramme perturbé, la posivité des tests hépatiques avec encore hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse, des signes d'irritation du système réticulo-endothélial au myélogramme dans lequel existait une plasmocytose à 4,6 %, tout ceci malgré la formol-leuco-gélification négative, la recherche négative de leishmanies dans la moelle osseuse et dans le parenchyme hépatique.

Un traitement stibié amena l'apyrexie et l'amélioration spectaculaire clinique en 3 jours. La rate régressa à son volume normal en une dizaine de jours. Quant aux signes biologiques, ils furent plus lents à se normaliser.

Ce malade a été vu dans le service de Maladies Infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce dans le courant du mois d'Avril 1958. Il est sorti guéri de l'Hôpital le 31 mai 1958.

ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DU KALA-AZAR DU DEBUT DANS NOS OBSERVATIONS

Dans les chapitres précédents, nous avons rappelé et souligné les grands traits classiques de la maladie tels qu'ils s'offrent aux médecins à la période d'état. A première vue, le diagnostic serait facile. Cependant, d'après les observations de nos malades qui avaient récemment contracté cette maladie, le tableau clinique ne correspond pas au tableau classique.

En effet, dans la forme classique, on constate une anémie fébrile avec une énorme splénomégalie et parallèlement les examens biologiques montrent alors des perturbations très importantes. Pour peu qu'on y pense, le diagnostic est aisément évoqué. Il ne reste qu'à le confirmer par la ponction de la moelle osseuse ou de la rate où, à ce stade, le parasite serait facilement mis en évidence.

Or, nous sommes placés ici devant des malades qui se présentent à nous quelques semaines après le début des troubles. On trouve une symptomatologie beaucoup plus fruste et moins complète, masquée parfois par des signes trompeurs soulevant ainsi d'important problème diagnostique et, partant, thérapeutique.

Il est donc utile de connaître certains signes non caractéristiques, car le diagnostic précoce dépend beaucoup d'une connaissance de cet « aspect mineur ». Ceci est très important, car un traitement médical institué à temps peut renverser rapidement la situation et permet d'obtenir une guérison très rapide, au lieu de laisser la maladie évoluer longuement. Au contraire, le Kala-Azar avancé pose un problème thérapeutique assez ardu.

TABLEAU D'ENSEMBLE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ; ARGUMENTS QUI PERMETTENT DE SOUPÇONNER LE KALA-AZAR DU DEBUT

(Difficultés du diagnostic)

Les arguments sont de quatre ordres :

1. épidémiologique,
2. clinique,
3. biologique,
4. parasitologique.

I. — EPIDEMIOLOGIE

Ce sont des malades qui ont séjourné dans un foyer d'endémie. L'interrogatoire du malade est donc primordial. Pour nos malades qui sont des jeunes soldats ayant presque tous séjourné auparavant en Afrique du Nord, cela nous a beaucoup aidé. Mais dans certains cas autochtones, l'élément épidémiologique peut manquer ; c'est ce qui arrive chez notre malade n° 3.

En effet, ce sujet accomplissait son service militaire dans la région parisienne. A l'interrogatoire, le malade affirma qu'il n'avait fait aucun séjour hors de la France, ni même passé ses vacances dans le Midi. Ceci avait contribué à faire écarter le diagnostic de Kala-Azar, d'autant que les éléments biologiques ne plaidaient en rien en faveur d'une leishmaniose. On s'oriente vers l'hypothèse d'une splénomégalie primitive, et les signes menaçants d'hypersplénisme (pancytopénie avec hypoplaquettose à 95.000 mm^3), conduisirent à faire pratiquer une splénectomie. Ce fut une surprise quand l'examen de la pièce opératoire montra la présence des leishmanies.

Après cette splénectomie, nous avons réinterrogé le malade qui se rappela avoir fait un séjour de deux semaines à Fréjus dans le département du Var pour suivre un stage, trois mois avant d'être malade.

II. — ARGUMENT CLINIQUE

1. La fièvre : elle est un des maîtres symptômes, toujours constante. C'est elle qui alerte le malade. Classiquement, elle est dite anarchique, présentant plusieurs clochers dans la journée et pour bien l'observer, on doit prendre la température toutes les 3 heures.

En fait, chez nos malades, ce caractère n'a pas été souvent trouvé : on peut observer une fièvre en plateau, une fièvre oscillante, ou une fièvre ondulante avec des périodes d'apyrexie spontanée plus ou moins prolongées. Cette fièvre rappelle celle des autres affections telles que le paludisme de première invasion, une salmonellose, la mélitoccocie, une septicémie. C'est dire combien il est difficile de rattacher d'emblée cette fièvre au Kala-Azar.

2. La rate : elle est constamment augmentée de volume, mais il est très rare à cette période de début de trouver une rate énorme.

Chez nos malades, elle restait de dimensions modestes, ne débordant en général que de deux ou trois travers de doigt et parfois simplement palpable. L'énorme rate trouvée chez notre malade n° 3 est notre seul cas conforme à l'idée classique. On ne doit pas s'attendre à constater l'incisure classique en coup de hache sur le bord interne.

3. Le foie : le gros foie est inconstant à cette période de début. Il ne suit pas l'augmentation de volume de la rate. Quand l'hépatomégalie existe, elle reste souvent modérée, parfois sensible au palper. Il n'y a pas de modification de consistance.

4. L'anémie : elle n'est pas cliniquement évidente. La face est plus ou moins pâle comme cela peut exister dans d'autres affections fébriles. Jamais il n'a été vu de taches pigmentaires de couleur « jaune chamois » sur la peau.

5. Les adénopathies : elles ont été vues dans trois cas (malades N^{os} 9, 12, 13) mais sont peu volumineuses, siégeant dans les régions axillaires, inguinales ou cervicales sans périadénite.

6. La diarrhée : elle a été constatée une fois (malade n° 9) ; avec d'autres signes associés mais trompeurs, elle évoque une fièvre typhoïde.

7. L'état général : il reste assez peu touché en général à ce stade.

8. L'asthénie : elle est inconstante. Le sujet peut, en effet, vaquer à son travail ou se déplacer.

9. L'amaigrissement : il est constant mais peu appréciable, de 1 ou 2 kilogrammes environ.

10. Quant aux hémorragies, aux ulcérations bucco-pharyngées, aux œdèmes, aux phénomènes méningés, ils n'ont jamais été observés.

III. — ARGUMENT BIOLOGIQUE

1. — Les examens biologiques :

a) Les hématies : elles sont peu abaissées en nombre, presque tous nos malades ont des chiffres dépassant 4 millions/mm^3. Nous avons noté un seul cas à 2.200.000/mm^3 (malade N° 14), deux cas à 3 millions/mm^3 (malades N° 1, N° 5).

b) Les leucocytes : en général, pas de leucopénie vraiment très importante. En moyenne les chiffres tournent autour de 4.000/mm^3, quelquefois normaux ou subnormaux (le malade N° 6 a 7.600/mm^3). Un seul cas n'ayant que 1.300/mm^3 (malade N° 12).

De même que la granulopénie qui reste assez discrète avec 50 % environ.

c) Les plaquettes : elles restent toutes normales en nombre, sauf le malade n° 3 qui possède 95.000 plaquettes/mm^3.

d) Le temps de saignement, le temps de coagulation : pas de modifications.

2. — Les examens humoraux :

a) La vitesse de sédimentation : elle n'est pas très accélérée, en moyenne elle est de l'ordre de 32 mm à la 1re heure et 58 mm à la 2e heure.

Un seul cas très accéléré (malade n° 1) : 110 mm à la 1re heure et 130 mm à la 2e heure.

On peut donc avoir à cette période une vitesse de sédimentation subnormale.

b) Les modifications des protéines sériques :

— *Pour la formol-leuco-gélification,* elle est souvent négative : 3 cas sur 14 ont été positifs.

— *Pour le test de Mac Lagan :* il est rare de voir des chiffres très élevés : on enregistre souvent une positivité moyenne, de l'ordre de 30, 40 unités Vernes.

— *Pour les autres tests fonctionnels hépatiques* (Hanger, Gros, Kunkel), ils sont en général moins fidèles que le précédent.

— *Quant à la bilirubinémie libre ou indirecte* qui, pour Benhamou, est constamment élevée (en rapport avec l'abaissement du nombre des hématies), elle n'a pas été trouvée ; de même la bilirubine directe ou conjuguée reste toujours normale (inférieure à 5 mg/l).

— *Enfin la cholestérolémie* reste normale.

IV. — ARGUMENT PARASITOLOGIQUE

Sur treize recherches de leishmanies dans la moelle osseuse, nous enregistrons deux cas positifs seulement, malades n° 5 et n° 13, tous les autres sont négatifs. C'est dire combien il est difficile de trancher le problème diagnostique.

De même, les cultures tentées sur milieu N. N. N. restent stériles malgré toutes les précautions requises, sauf une qui est positive (malade n° 4).

CAUSES DE CES ANOMALIES SEMEIOLOGIQUES

Ainsi, nous sommes-nous trouvés devant des tableaux cliniques où nous retrouvions certains des signes classiques, mais sous un aspect atténué, et même parfois une absence de signes typiques, comme c'était le cas chez le malade n° 3. Il s'y ajoute encore des signes trompeurs qui risquent d'égarer le diagnostic.

Ainsi se présente le Kala-Azar dans ses formes de début, d'où les difficultés du diagnostic.

1. La fièvre anarchique :

La diversité des courbes thermiques que nous avons enregistrées est due d'une part à la maladie elle-même et d'autre part sans doute à d'autres facteurs extérieurs.

A l'heure actuelle, l'influence des antibiotiques et des produits anti-inflammatoires sur la courbe thermique est indéniable. Dans de nombreuses observations, nous avons constaté que nos malades ont été traités auparavant par du chloramphénicol, des tétracyclines, de la pénicilline et de la streptomycine, associés ou non à la delta-cortisone, utilisés dès le début de la fièvre parce qu'on soupçonnait telle ou telle maladie microbienne. Il se peut que ces médicaments freinent le développement des leishmanies pendant un court moment.

La période d'apyrexie, bien qu'elle ne dure pas longtemps, peut du moins modifier la courbe thermique caractéristique du Kala-Azar et rendre l'étude très malaisée.

2. La splénomégalie modérée :

Il serait plus simple de dire qu'au début du Kala-Azar, il est de règle que cette splénomégalie réponde à un stade où les leishmanies sont peu nombreuses et la réaction des cellules réticulo-endothéliales limitée, d'où le peu de volume de l'organe.

3. L'anémie discrète :

Elle s'explique par la suractivité des organes hématopoïétiques compensant la perte des globules rouges par les macrophages de la rate. La réaction de la moelle osseuse à l'égard des envahisseurs est témoigné par le myélogramme : hyperplasie surtout sur la lignée érythroblastique.

4. L'hépatomégalie discrète :

La réaction réticulo-endothéliale existe comme dans la rate, mais comme le foie est moins extensible, il est logique qu'il ne suit pas une progression proportionnelle à celle de la splénomégalie.

5. L'hypertrophie très discrète des ganglions lymphatiques.

Les ganglions réagissent également comme les organes précédents. La biopsie ganglionnaire montre toujours une discrète hyperplasie. Mais surtout les ganglions profonds près de la rate et du foie qui sont atteints, comme le témoigne l'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires chez notre malade n° 3.

6. Les perturbations biologiques peu accentuées :

A ce stade, elles correspondent bien à la période de réaction de défense des organes appelés à lutter contre les envahisseurs. L'hyper-gamma-globulinémie, même si elle reste discrète, témoigne certes cette réaction réticulo-endothéliale. C'est un phénomène général valable également pour d'autres parasites que le Kala-Azar qui ont une affinité pour le système réticulo-endothélial. Donc une hyper-gamma-globulinémie modérée ou légère semble logique.

A partir de cette considération, il est plus facile de comprendre les épreuves qui tiennent compte des perturbations des protéines sériques telles que le test de Mac Lagan, la formol-leuco-gélification en particulier.

7. La recherche négative des parasites :

La négativité des recherches peut être expliquée par deux considérations :

a) *la première*, c'est que pendant le début de la maladie, les leishmanies ne sont pas encore assez nombreux pour donner à la première ponction un résultat positif. Cela dépend aussi de l'organe où l'on veut explorer, par exemple la recherche des leishmanies dans la rate semble être plus fructueuse que dans la moelle sternale, mais beaucoup de médecins hésitent à la pratiquer du fait des risques d'hémorragies ;

b) *la deuxième :* c'est la fragilité des leishmanies.

On sait que ces leishmanies sont très sensibles à toute manipulation, à la souillure, à une température même du corps. Tout ceci peut expliquer l'ensemencement négatif des liquides prélevés, sinon on pourrait obtenir une culture positive même à partir du sang si on avait la chance de prélever au moment opportun d'accès fébrile.

Même pour les liquides supposés riches en parasites (moelle osseuse, rate), la technique comporte pour une grande part un défaut, toujours la souillure des leishmanies par des microbes.

CONCLUSIONS

Le Kala-Azar, bien que peu répandu en France et même inconnu dans certains pays comme le Cambodge par exemple, mérite d'être mieux connu du praticien. Il n'est donc plus exceptionnel de voir des cas importés un peu partout dans le monde, si l'on porte plus d'attention pour les dépister. Les difficultés du diagnostic rencontrées peuvent survenir au moment où l'on manque de signes pathognomoniques qui font orienter le diagnostic vers le Kala-Azar, surtout pendant le début de l'affection. L'élément épidémiologique est ici essentiel pour faire suspecter cette maladie chez un malade qui a passé un séjour dans un foyer d'endémie et qui présente une splénomégalie fébrile. On tiendra compte des signes même atténués, tant cliniques que biologiques qui, une fois suffisamment réunis, permettront de poser le diagnostic de présomption. C'est à ce moment-là que le médecin est autorisé, même en l'absence de preuve parasitologique formelle, à mettre en œuvre le traitement d'épreuve qui mènera à un très rapide succès. Seul le diagnostic précoce permet d'obtenir ce magnifique résultat, grâce aux médicaments antimoniés qui sont très efficaces contre cette redoutable maladie. Au contraire, un diagnostic posé trop tard entraîne une diminution de l'efficacité du traitement, la guérison obtenue ne pourrait se faire qu'au prix de lourdes séquelles qui, dans certain cas, amènent à poser l'indication d'une splénectomie.

Vu : *Le Doyen,*
Léon BINET.

Vu : *Le Président de Thèse,*
G. LAVIER.

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

Bourgeois (H.). — Contributions à l'étude diagnostic du Kala-Azar (à propos de 11 cas). *Thèse Lyon,* 28 juin 1960, n° 120, 63 pages.

Beck (A.). — A propos d'un cas de grande anémie splénique consécutive au Kala-Azar, splénectomie, phlébites à répétition. *Thèse Paris,* 1940, n° 308, 57 pages.

Bergier (P. L.). — Epidémiologie de la leishmaniose viscérale, dans la région marseillaise. *Thèse marseillaise,* 1939, n° 18, 94 pages.

Delmas (A. M.). — Le traitement d'épreuve du Kala-Azar. Sa valeur diagnostique dans les formes larvées. *Thèse Paris,* 1940, N° 416, 35 pages.

Fillassier (N. A. G.). — Contribution à l'étude de certaines formes chirurgicales du Kala-Azar. *Thèse Paris,* Mai 1953, n° 322, 55 pages.

Hascher (M.). — Le Kala-Azar ou leishmaniose viscérale. *Thèse Strasbourg,* 1939, n° 1, 190 pages.

Joary (R.). — Note sur le traitement du Kala-Azar par les diamidines. *Thèse Montpellier,* 12 mars 1944, n° 96, 56 pages.

Oudy (J. H. M.). — Sur deux cas de leishmaniose viscérale contractés en France. *Thèse Paris,* 1953, n° 19, 46 pages.

Savin (N. M. A.). — A propos d'un cas de Kala-Azar infantile par transfusion, constatation de leishmaniose dans le sang du malade. Guérison. *Thèse Paris,* 1957, N° 962, 38 pages.

Ahnir (R. M.) et Bellod Garcia (G.). — Electrophorèse sur papier et réaction de l'antigène méthylique dans le Kala-Azar. *Rev. cli. espan.,* 28 fév. 1958, 68, n° 4, 228-233, fig. (Bibliogr.) - Résumé français.

Benhamou (E.). — Kala-Azar Encycl. méd. chi. Maladies Infectieuses, 8.093 A 10 et A 50 (7 - 1953).

Bianco (E.). — Le Kala-Azar ardéchois. *Pédiatrie,* 1957, 45, n° 7, 816-816.

Bogliolo (L.). — Nouvelle contribution à la connaissance anatomopathologique dans la leishmaniose viscérale. A propos d'un cas brésilien en se référant particulièrement à la fibrose hépatique leishmanienne. *Hospital,* Sept. 1956, 50, n° 3, 393-440, 21 fig. (Très import. Bibliogr.).

Caronia (G.). — Traitement et prophylaxie de la leishmaniose. *Minerva ped.,* 18 fév. 1956, 8, N° 7, 74-182.

Carvalho (O.). — Traitement d'épreuve avec l'antimoniate de N-méthylglucamine dans le diagnostic du Kala-Azar infantile. *Hospital,* Sept. 1958, 54, n° 3, 387-391 (bibliogr.).

Charcopos (S.) et Lazou (E.). — Etude du fonctionnement du foie et de la rate au cours du Kala-Azar et de l'anémie méditerranéenne des enfants. *Arch. franç. Péd.*, 1957, 14, n° 7, 721-723 (Bibliogr.)

Chung (H.). — A resume of Kala-Azar work in China. *Chin. med. J.*, 1953, 71, 421-464.

Chung (H.) et Feng (L.). — Observations concerning the successful transmission of Kala-Azar in North China by bites of naturally infected Phlébotomus chinensis. *Peking natur. Hist. Bull.* 1951, 19, 302-326.

Cosset (J.) et Amiel (J. L.). — Kala-Azar et cortancyl. *Algérie méd.*, Juin 1958, 62, n° 6, 665-667.

Chevrel, Larribaud (J.), Camelin (A.). — Diagnostic du Kala-Azar dans ses formes de début (1 observ.). *Société de Méd. militaire franç.*, n° 6, 8 juin 1961, 209.

Deane (L. M.) et Deane (M. P.). — Leishmaniose viscérale urbaine chez le chien et chez l'homme à Sobral, Ceara (Brésil). *Hospital*, Janvier 1955, 47, n° 1, 113-129 (Bibliogr.).

Deane (L. M.) et Deane (M. P.). — Survenue de leishmaniose dans les viscères et la peau d'un renard dans la zone endémique de Kala-Azar, environs de Sobral, Ceara (Brésil). *Hospital*, Avr. 1954, 45, n° 4, 419-421.

Fakatselli (N. M.). — Le Kala-Azar en Turquie. *Ann. péd.*, Nov. 1952, 179, n° 5, 257, 277, 14 fig. (Bibliogr.).

Fendall (N. R. E.). — Le Kala-Azar dans l'est africain en se référant particulièrement aux régions du Kenya et du Kamba. *J. trop. med. hyg.*, Sept. 1952, 55, n° 9, 193-204, 1 tableau, 1 carte. Et suites n° 10, n° 11, Oct.-Nov. 1952.

Ferraud (M.), Roumagnac (H.), Pernod (J.) et Ehrhart (C.). — Le diagnostic précoce du Kala-Azar chez l'adulte. *Algérie méd.*, Mai 1959, 63, n° 5, 533-537.

Giraud (P.), Bernard (R.) et Vincent (R.). — Note sur l'emploi des médicaments à base d'antimoine. A propos d'un cas de Kala Azar traité par le glucantime. *Arch. franç. Ped.*, 8 mars 1953, 11, n° 6, 659-662.

Giraud (P.), Ranque (J.) et Cabassu (H.). — Epidémiologie de la leishmaniose viscérale humaine méditerr., en particulier, dans ses rapports avec la leishmaniose canine. *Arch. franç. Ped.*, 1954, 11, n° 4, 337-353, 6 fig. (Bibliogr.).

Giraud (P.), Bernard (R.) et Orsini (A.). — Le traitement du Kala-Azar. Technique et résultats obtenus à la clinique infantile de Marseille. *Sem. Hôp. Paris* (*Ann. péd.*, 10-14 juillet 1956, 32, n° 42-43, 6, 2431, p. 341, 2434, p. 344 (Bibliogr.).

Giraud (P.), Orsini (A.) et Meunier (C.). — L'avenir éloigné des sujets guéris de la leishmaniose viscérale méditerranéenne (Kala-Azar). *Marseille méd.*, 1959, 96, n° 4, 183-187.

Grenet (P.), Rossier (A.), Blancher (G.) et Bagot (T.). — Kala-Azar apparu dans la région parisienne. Contamination en Espagne. *Ann. Péd.* (suppl. *Sem. Hôp. Paris*), 24 avril 1959, n° 19-4, 235-236, 2 fig.

Guasch (J.). — La moelle osseuse dans le Kala-Azar. *Rev. Patho. génér. Physiologie clin.*, Janvier 1956, 56, n° 674, 151-185, 8 fig. (Bibliogr.).

Izar (G.). — Diagnostic et traitement de la leishmaniose viscérale de l'adulte. *Minerva med.*, 3 fév. 1953, 46, n° 10, 285-291.

Karachodjaeff (B. H.). — Le traitement de la leishmaniose viscérale des enfants par la Solucurimine. *Pédiatria* (Russe), Juillet-Août 1953, n° 4, 60-61.

Lajudie (P. de), Porte (L.) et Brygo (E. R.). — Sur un cas de Kala-Azar et de Mélioïdose observé en Indochine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, 45, n° 1, 45-48.

Miranda (F. I.). — Méthodes de laboratoire pour le diagnostic de Kala-Azar. *Rev. clin. espan.*, 31 mai 1957, 65, n° 4, 241-256, 9 fig. (Bibliogr.).

Mirzoian (N. A.). — Clinique de la leishmaniose viscérale chez l'adulte. *Klinitcheskäia* (Moscou), 1958, 36, n° 6, 34-36, 2 fig.

Nussenzweig (V.). — Réaction de fixation du complément pour leishmaniose viscérale avec un antigène extrait du bacille de la tuberculose. Technique, sensibilité, et spécificité. *Hospital*, Févr. 1957, 51, n° 2, 217-226, 4 tableaux (Bibliogr.).

Pani (A.). — La réaction sérologique la plus simple pour le diagnostic du Kala-Azar. *Act. méd. ital.*, Mai 1957, 12, n° 5, 121-127, 4 fig. (Bibliogr.).

Pimenta (A.) et Brener (Z.). — L'électrophorèse sur papier dans la leishmaniose viscérale humaine. *Hospital*, Janvier 1958, 53, n° 1, 81-85 (Bibliogr.).

Prata (A.) et Piva (N.). — Présence de leishmanies dans la peau apparemment normale de malades atteints du Kala-Azar. *Hospital*, Avril 1956, 49, n° 4, 481-486 (Bibliogr.).

Ranque (J.). — Quelques problèmes étiologiques et épidémiologiques concernant les leishmanioses viscérales. *Gaz. méd. France*, 10 juin 1957, 64, n° 11, 1057-1064 (Bibliogr.).

Rigg (A.). — Kala-Azar chez un enfant de 5 ans. *Med. J. Australia*, 23 mars 1957, 44, n° 12, 389-391 (Bibliogr.).

Schneider (J.). — Aspects cliniques des leishmanioses en France. *Feuillets méd.*, Octobre 1957, 3, n° 28, 1-6.

Sarrouy (C.), Vargues, Ruffi, Sendra et Mesnard. — A propos de 6 nouveaux cas de Kala-Azar. Particularités cliniques et biologiques. *Pédiatrie*, 1953, 8, n° 6, 745-750.

Wright (I. M.). — Kala-Azar d'une durée inhabituelle, associé à une gamma globulinémie. *Brit. Med. J.*, 9 mai 1959, n° 5.131, 1218-1221 (Bibliogr.).

TABLE DES MATIERES

I. Introduction 15

II.
1. Définition 16
2. Historique 16
3. Répartition géographique 17

III. Parasite :
1. *Parasite* 18
2. *Habitat* 19
3. *Animaux inoculables* 19
4. *Evolution des parasites* 19

IV. Epidémiologie 20

V. Anatomie pathologique 22

VI. Syndrome clinique du Kala-Azar de l'adulte (Forme classique) 24

VII. Diagnostics :
1. *Diagnostic de probabilité* (Syndrome biologique). 27
2. *Diagnostic de certitude* (Recherche de parasites-Culture) 30

VIII. Diagnostic différentiel 34

IX. OBSERVATIONS 38

X. Aspects cliniques et biologiques du Kala-Azar au début dans nos Observations 52

XI. Tableau d'ensemble des manifestations cliniques - Arguments qui permettent de soupçonner le Kala-Azar au début - Difficultés du diagnostic : les arguments 53

XII. Causes de ces anomalies sémiologiques 57

XIII. Conclusions 60

XIV. Bibliographie 61

IMP. BERTHOD - BOURG.